FRÜHERGEBNISSE DER METHOTREXAT-THIOTEPA-CHEMOTHERAPIE IN KOMBINATION MIT RÖNTGENBESTRAHLUNG BEIM INOPERABLEN BRONCHIALKARZINOM

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
AXEL LANZENDÖRFER
aus
Altenkirchen

Bonn 1976

FRÜHERGEBNISSE DER METHOTREXAT-THIOTEPA-CHEMOTHERAPIE IN KOMBINATION MIT RÖNTGENBESTRAHLUNG BEIM INOPERABLEN BRONCHIALKARZINOM

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
AXEL LANZENDÖRFER
aus
Altenkirchen

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med H. SCHWABE
2. Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. H. FROMMHOLD

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Radiologischen Klinik der Universität Bonn
(Direktor: Prof. Dr. med. P. THURN)

und

aus der Medizinischen Klinik (Auenbrugger Haus) der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. H. J. DENGLER)

Penny gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523717_0006

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINFÜHRUNG	7
1.1.	Epidemiologie und Krebsstatistik	8
1.2.	Operabilität und Heilungschancen	9
1.3.	Die Notwendigkeit einer Therapie des inoperablen Lungenkarzinoms	11
2.	BISHERIGE THERAPIEFORMEN UND DEREN ERGEBNISSE	12
2.1.	Die Radiotherapie	12
2.2.	Die Chemotherapie	14
2.2.1.	Die Monotherapie	17
2.2.2.	Die Polychemotherapie	19
2.2.3.	Chemotherapie in Kombination mit Chirurgie	23
2.2.4.	Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie	24
2.2.5.	Chemotherapie in Kombination mit Chirurgie und Radiotherapie	27
3.	DIE VORLIEGENDE STUDIE	28
3.1.	Das Krankengut	30
3.1.1.	Die Kasuistik	31
3.2.	Lokalisation, Stadium (TNM) und Histologie der Tumorfälle	40
3.3.	Die Therapie	43

3.3.1.	Die Strahlentherapie.....	45
3.3.2.	Die Chemotherapie.....	47
3.3.2.1.	Methotrexat (Mtx).....	47
3.3.2.2.	Thiotepa (Ttp).....	51
3.3.2.3.	Leucovorin (Lcv).....	52
3.3.3.	Die kombinierte Anwendung von Methotrexat-Leucovorin-Thiotepa und Röntgenbestrahlung	54
3.3.3.1.	Dosierung und Therapieschema.....	56
3.3.3.2.	Untersuchungen vor, während und nach der Therapie.....	60
3.3.3.3.	Toxizität.....	62
3.3.3.3.1.	Nebenwirkungen in unserer Studie.....	64
3.3.3.4.	Veränderungen unter der Therapie in Bezug auf subjektive Symptome.....	69
3.3.3.5.	Objektive therapeutische Wirkung.....	70
3.3.3.6.	Vergleich der erzielten Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur.....	74
4.	DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG.....	78
5.	TABELLEN ZU DEN ÜBERLEBENSRATEN.....	81
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	84

1. EINFÜHRUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Darstellung und Auswertung von 53 Fällen inoperabler Bronchialkarzinome, die seit 1972 in der Medizinischen und der Radiologischen Klinik der Universität Bonn einer kombinierten Chemo- und Radiotherapie unterzogen wurden.

Um möglichst cytotoxische Nebenwirkungen des Folsäureantagonisten Methotrexat zu vermeiden, wurde der Effekt von Leucovorin als Antidot zu Methotrexat ausgenutzt. Es sollte erprobt werden, welche Wirkungen auf inoperable Bronchialkarzinome durch diese Kombination und durch die ergänzende Gabe von Thiotepa sowie Bestrahlungen erreicht werden konnten.

Diese Pilotstudie schien verantwortbar, da bei allen bisher bekannt gewordenen Behandlungsmaßnahmen die Erfolgschancen gleich schlecht geblieben waren.

In der nun folgenden retrospektiven Abhandlung der gewonnenen Ergebnisse sollen eine Beurteilung des erreichten therapeutischen Effektes und der beobachteten Nebenwirkungen sowie ein Vergleich mit ähnlichen, alternativen Behandlungsformen unternommen werden.

1.1. EPIDEMIOLOGIE UND KREBSSTATISTIK

Seit der Jahrhundertwende wird in allen Industriestaaten ein steiler Anstieg der Erkrankungen an Bronchialkarzinomen verzeichnet. Heute steht beim Mann mit ca. 25% das Bronchialkarzinom an erster Stelle der Krebserkrankungen. Die Ursache dafür, daß die Zahl der Erkrankten von 1900 - 1960 um das 50-fache zugenommen hat, werden in dem durch die höhere Lebenserwartung veränderten Altersaufbau der Bevölkerung, in der Zunahme kanzerogener Noxen der Industriegesellschaft und in der verbesserten Diagnostik gesehen (HÜRZELER 1972, HOPPE 1974).

Die Anzahl der Todesfälle pro Jahr, die durch bösartige Neubildungen der Luftröhre, Bronchien und Lunge verursacht wurden, nahm in der B R D wie folgt zu:

1955 - 8308
1960 - 12319
1962 - 17319
1966 - 19550
1969 - 20291
1972 - 23745

(nach HOPPE 1974)

Hierbei muß berücksichtigt werden, daß "die Erstellung der unikausalen Mortalitätsstatistiken eine mehr oder weniger freie Wahl zwischen mehreren Diagnosen ermöglicht" und "speziell bei alten Menschen die Krebsdiagnose nicht oft genug gestellt wird" (HOPPE 1974). Diese Mortalitätsstatistiken führen in der Rangfolge der Todesursachen die bösartigen Neubildungen an zweiter Stelle hinter den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. 1970 erreichten sie mit 142423 Fällen 19% aller Todesursachen: Jeder fünfte Verstorbene war somit Opfer eines Malignoms, jeder vierte Krebssterbefall war von einem Lungenkarzinom

verursacht worden (LEUTNER 1972). In Nordrheinwestfalen stieg die Zahl der durch Lungenkrebs bedingten Todesfälle bei Männern von 3760 im Jahre 1958 auf 6230 im Jahre 1972, entsprechend einer Steigerung um 65,7% (52,6% bei den Frauen, nach HOPPE 1974).

1.2. OPERABILITÄT UND HEILUNGSCHANCEN

Die alarmierenden Zahlen verdeutlichen das Scheitern aller bisherigen prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen hinsichtlich einer wirkungsvollen Bekämpfung des Lungenkrebses. Sie weisen darauf hin, daß "trotz aller Aufklärungsarbeit die Erfassung von Frühfällen nicht besser geworden" ist. Nach KARRER (1971) lassen in Österreich, das etwa 3500 Tote durch Karzinome der Atemwege verzeichnet, über 60% der Patienten mehr als 2 Wochen verstreichen, ehe sie wegen spürbarer Beschwerden den Arzt aufsuchen. Auf der anderen Seite muß klargestellt werden, daß "der Krebs im eigentlichen Frühstadium überhaupt nicht faßbar" ist (HOPPE 1974).

Auch heute noch können nur etwa 20% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose auf eine Heilung durch Operation (Segmentresektion, Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie) hoffen:

OPERABILITÄT nach	DOLD 1972	10-20%
	PETERS 1975	17,5
	CARTER 1972	12-30
	HOPPE 1974	21-23
	LUNDSGARD[1)]	22,8
	WATSON[1)]	24
	SENN u. BRUNNER[1)]	25
	HÜRZELER 1972	25,5
	KARRER 1971	21-29
	VOGT-MOYKOPF 1974	20-30
	OCHSNER[1)]	35

LEROUX[1)]	37
SUZUKI[1)]	42

1) zit. nach HÜRZELER 1972

Allerdings muß neben der technischen Operabilität auch die biologische berücksichtigt werden, die den ohnehin geringen Anteil der Patienten mit Aussicht auf Heilung (optimal bei Radikaloperationen im Stadium $T_1N_0M_0$ nach KARRER 1971 ungefähr 40%) weiter einschränkt.

Von diesen rund 20% der Patienten, die mit Aussicht auf Erfolg chirurgisch behandelt werden können, sterben je nach Indikationsstellung zwischen 6 und 30% der Patienten an den unmittelbaren Folgen der Operation (HÜRZELER 1972), während 75-80% (VOGT-MOYKOPF 1974) früher oder später rezidivieren. Damit liegt der Anteil der 5-Jahresheilungen bei nur etwa 5% der Gesamtheit.

5-JAHRESHEILUNGEN nach	PETERS 1975	1,3%
	HELLRIEGEL 1958 (zit. nach PETERS)	2,8
	SALZER 1958 (zit. nach PETERS)	4,6
	BRUNNER et al. 1971	5
	UICC 1973	6,8
	VOGT-MOYKOPF 1974	5-7,5
	UNGEHEUER u. SCHÖLKE 1970 (zit. nach SIGHART et al. 1972)	8

Doch kann es auch noch im 6. postoperativen Jahr und später zu Rezidiven kommen (VOGT-MOYKOPF 1974).

1.3. DIE NOTWENDIGKEIT EINER THERAPIE DES INOPERABLEN LUNGENKARZINOMS

Jener große Anteil (95%) von Patienten ohne Heilungschancen wirft die Frage nach einer geeigneten palliativen Therapie auf, falls nicht von vorneherein eine solche aus medizinischen, psychologischen oder sozialen Gründen nur eine Belastung aber keine Hilfe bedeutet. Stets sollte der Grundsatz des "primum nil nocere" bzw. die "Ökonomie der Behandlung" (BAUER 1963) beachtet werden, wonach ein ärztlicher Eingriff in der Summe der Fälle nicht gefährlicher sein sollte als die Krankheit, um derentwillen er ausgeführt wird.

Eine absolute Indikation für eine internistische Tumortherapie ist nach ILLIGER u. MARTZ (1974) dann gegeben, wenn eine "entscheidende Verbesserung der Lebenserwartung oder der Lebensqualität wahrscheinlich ist", eine relative Indikation liegt vor, "wenn die Lebensqualität wahrscheinlich nicht verbessert werden kann oder wenn die therapeutischen Bemühungen eine vorübergehende Remission nur durch unangenehme Toxizität erkaufen können." Ebenso sollte beim Vorliegen subjektiver tumorbedingter Beschwerden oder einer objektivierbaren Progression, die solche Beschwerden erwarten läßt, eine Behandlung eingeleitet werden. Für lokale Maßnahmen gilt es zu bedenken, daß die Tumorerkrankung an sich eine Allgemeinerkrankung darstellt, die durch solche Bemühungen nur bedingt beeinflußt werden kann (DELARNE et al. zit. nach SIGHART et al. 1972).

Schließlich kann die Durchführung einer Therapie des inoperablen Karzinoms verhindern, den Patienten "psychologisch gesehen, in die völlige Ausweglosigkeit hineinzutreiben" (SIGHART et al. 1972).

Zur Therapie des inoperablen Lungenkarzinoms können im wesentlichen folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- die Radiotherapie,
- die zytostatische Chemotherapie,
- die kombinierte Radio- und Chemotherapie.

2. BISHERIGE THERAPIEFORMEN UND DEREN ERGEBNISSE

Beim Vergleich der in drei großen Behandlungszeiträumen erzielten minimalen Überlebensraten kommt DOLD (1970) zu dem Schluß: "Das Wachstum des Bronchialcarcinoms schreitet naturgesetzlich voran, ohne von unseren bisherigen Therapieverfahren wesentlich beeinflußt zu werden." Diese Feststellung, deren provokative Aussage bislang unwiderlegt bleibt, sei der nun folgenden Auflistung verschiedener Therapieverfahren und ihrer Ergebnisse vorausgeschickt, die sich alle in diesem Punkt gleichen: dem Unvermögen, statt quantitativer, qualitative Veränderungen zu erzielen, den Schritt von der rein palliativen zur kurativen Therapie zu vollziehen. Dies gilt gleichermaßen für die im Anschluß an die gegenwärtigen Therapiearten dargelegten Resultate der vorliegenden Studie: Auch diese können bestenfalls die Möglichkeit einer Verringerung der therapeutischen Ohnmacht gegenüber dem inoperablen Bronchialkarzinom signalisieren.

2.1. DIE RADIOTHERAPIE

Der Effekt der Radiotherapie auf das inoperable Lungenkarzinom hängt vom Ausbreitungsstadium, dem Vorhandensein von Metastasen, dem histologischen Typ, der Lokalisation und der Radiosensibilität des Tumors sowie vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Trotz eindrucksvoller Einzelergebnisse ist jedoch der sichere Nachweis einer Lebensverlängerung durch Bestrahlung (wie durch Chemotherapie) noch nicht erbracht (DURRANT et al. 1971).

Zur Anwendung kommt im allgemeinen die Megavolttherapie, denn "nur sie erlaubt unter weitgehender Schonung des gesunden Gewebes die Applikation hoher, eine Tumorbeeinflussung erwarten lassender Strahlendosen" (KUTTIG 1974). Zur Zeit stehen dazu die Gammastrahlung von Kobalt 60 und Caesium 137, ultraharte Röntgenstrahlen bis 45 Megavolt - von Betatron oder Linearbeschleunigern erzeugt - sowie ebenfalls mit Beschleunigern gewonnene, hochenergetische Elektronenstrahlung zur Verfügung.

Mit Hilfe spezieller Bestrahlungstechniken wie 3-Feldertherapie, Keilfiltertechnik und Pendelbestrahlung erreicht man eine relativ hohe Tiefendosis unter weitgehender Schonung der äußeren Hautgebiete (die Telekobalt-Pendelbestrahlung belastet nach HEINZEL 1965 die Haut nur noch zu einem Viertel der Gesamtdosis, die in tieferen Schichten erreicht wird; ähnliches gilt für das Betatron). Außerdem erlangt man eine schärfere Strahlenbündelung, die die Gesamtstrahlenbelastung des Patienten herabsetzt.

Eine Schädigung des Lungengewebes ist dennoch unvermeidbar, da eine wirksame Bestrahlung eine Gesamtdosis von 5-6000 r erfordert, während die Toleranzdosis des betroffenen Gebietes bei etwa 1500 r liegt. Als Folge der Tumordosis resultiert daher eine Lungenfibrose unterschiedlicher Ausprägung in Abhängigkeit von Dosis, Disposition und Tumorlokalisation (HOLSTI u. VUORINEN 1969). Die Ausschaltung der Strahlenfibrose und der damit verbundenen respiratorischen Insuffizienz durch die Entwicklung neuer Techniken stellt ein Hauptziel für den kurativen Einsatz der Radiotherapie dar (CARTER 1972). PETERS ermittelte 1975 für 234 (138 kurativ, 96 palliativ) in der radiologischen Klinik der Universität Bonn bestrahlten Patienten folgende Ergebnisse:

Therapieform	Anzahl	Überlebenszeit (ÜZ) in Monaten	mittlere Üz Verstorbene in Monaten	mittlere ÜZ Lebende in Monaten	Anzahl der Lebenden
1. Alleinige Radiotherapie	174	8,6	7,8	14,6	20
2. Radiotherapie + Chirurgie	60	19,0	16,6	28,0	12
a) Probethorakotomie	(15)	(9,6)	(7,7)	(21,5)	(2)
b) Resektion	(45)	(21,9)	(19,7)	(29,3)	(10)
Insgesamt	234	11,1	9,7	19,6	32

ROSWIT u. Mitarbeiter stellten eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Bestrahlung um 15% gegenüber nicht bestrahlten Fällen fest (nach HOST 1973). Eine Indikation zur Strahlenbehandlung liegt vor allen Dingen dann vor, wenn

- sich der Tumor noch in einem lokalen Stadium befindet
- oder von einem bevorzugten Herd ausgehende Beschwerden (Einflußstauung, Stenose etc.) beseitigt werden sollen.

2.2. DIE CHEMOTHERAPIE

Im Hinblick auf die widerspruchsvollen Ergebnisse weist DOLD (1970) auf die Gefahr hin, daß "die zytostatische Chemotherapie zu einer Glaubensfrage wird", denn "methodisch einwandfreie Wirksamkeitsprüfungen sind lange versäumt worden oder scheiterten in Anlage und Durchführung an unüberwindbaren Schwierigkeiten".

Die antineoplastischen Substanzen lassen sich in folgende Hauptgruppen unterteilen (OSSWALD nach OTT et al. 1974):

I. Alkylantien
   - A. N-Lost-Derivate
   - B. Äthylenimine
   - C. Methansulfonsäureester
   - D. Triazene
   - E. Epoxyde

II. Naturstoffe
   - A. Pflanzeninhaltsstoffe (Mitosegifte)
   - B. Antibiotika
   - C. Fermente

III. Antimetabolite
   - A. Folsäureantagonisten
   - B. Purin-Derivate
   - C. Pyrimidin-Derivate

IV. Peroxydbildner

V. Synthetische Substanzen unterschiedlicher Wirkung und Konstitution

Das Lungenkarzinom zählt zu den Tumoren, die auf Grund ihres langsamen Wachstums (ZUBROD 1969, SKIPPER 1971) nur in geringem Ausmaß auf eine Chemotherapie ansprechen. Angesichts der mit den Zytostatika verbundenen möglichen Nebenwirkungen wie

- Schädigung des hämatopoetischen Systems,
- Aktivierung latenter Infekte,
- Herabsetzen bis Erlöschung der Nierenfunktion durch Ansteigen des Harnsäurespiegels im Serum,
- Verstärkung präexistenter Leberparenchymschäden,

- Schädigung von Haut und Schleimhäuten,
- Schädigung des zentralen und peripheren Nervensystems

wird von vielen Autoren die generelle Anwendung der Chemotherapie beim inoperablen Lungenkarzinom abgelehnt. Nach DOLD (1972) sollen nur deutliche Tumorsymptome wie

- Bronchusstenose mit poststenotischer Pneumonie oder Ateminsuffizienz,
- venöse Einflußstauung,
- Fernmetastasen mit Schmerzsymptomatik oder sonstiger Funktionseinschränkung

zur Durchführung der Chemotherapie veranlassen, sofern eine Strahlentherapie vorher nicht oder nicht mehr durchführbar ist. Dementsprechend liegt das Hauptgewicht der zytostatischen Therapie inoperabler Lungenkarzinome gegenwärtig auf

- der Behandlung des inoperablen Patienten mit dem Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern und/oder den Allgemeinzustand zu verbessern (häufig nach abgeschlossener Strahlentherapie);
- symptomatischen Maßnahmen zur Besserung der Folgen ausgedehnten Tumorwachstums (Atemnot, Schmerzen etc.).

Die Rezidivprophylaxe des chirurgisch scheinbar radikal entfernten Bronchialkarzinoms (bei ca. 70-80% der Operierten existieren unerkannte Tumorabsiedelungen), wie sie bei einigen Autoren als Anwendungsgebiet der Zytostatika genannt wird (vgl. DOLD u. ENGEL 1970), kann auf Grund der widersprüchlichen, meist jedoch ungünstigen Ergebnisse nicht generell empfohlen werden (ADELBERGER 1967, BRUNNER 1971, KARRER 1971, KENIS 1972).

Zur Durchführung der Chemotherapie sind im Prinzip folgende Methoden möglich:

- die Monotherapie,
- die Polychemotherapie,
- die Chemotherapie in Kombination mit Chirurgie und/oder Radiotherapie.

2.2.1. DIE MONOTHERAPIE

Ein Vorteil der Monotherapie gegenüber der Polychemotherapie liegt in der leichteren Handhabung sowie der besseren Überschaubarkeit der Nebenwirkungen. Dies wird jedoch durch ebenfalls geringere tumorzide Wirksamkeit erkauft, da durch lediglich einen Angriffspunkt innerhalb des mehrphasigen Zyklus der Tumorzellen es nicht zu entscheidenden Beeinflussungen des eigengesetzlichen Tumorwachstums kommen kann, sondern wegen Resistenz und Persistenz der Krebszellen auf Dauer kein Therapieerfolg zu erzielen ist (OSSWALD in OTT et al. 1974, DOLD 1970 u. VAN PUTTEN 1972).

So kommt es insgesamt nur in ungefähr 3-30% der Fälle zu Remissionen, gegenüber einer Remissionsrate von 10-75%, wie sie durch Polychemotherapie erreicht werden kann (CARTER 1972).

VERSCHIEDENE ERGEBNISSE DER ZYTOSTATISCHEN MONOTHERAPIE

Autoren	Medikament	Zahl der Patienten	objekt. Remiss.	(%)
Zusammenfassung der Cancer Evaluation Branch des N C I aus CARTER 1972	Nitrogen Mustard (Mustargen)	1123	334	(30)
	Cytoxan	509	168	(33)
	Leukeran	23	3	(8)
	Alkeran	38	4	(10,5)
	Myleran	19	6	(32)
	Methotrexat (!)	167	56	(33)
	Fluorouracil	158	12	(7,5)
	Purinethol	95	4	(4)
	Cytosar	60	0	(0)
	Oncovin	43	4	(9)
	Velban	109	12	(11)
	Cosmegen	16	0	(0)
	Mithracin	13	0	(0)
	Mitomycin	135	29	(21)
	Hydrea	36	4	(11)
	Matulan	172	26	(15)
CARTER 1972	Adriamycin	124	30	(20)
	Hexamethylmelanin (NSC 13875)	202	42	(21)
BEUMER 1968	Endoxan	21	1	(5)
	Proresid	23	2	(9)
	Trenimon	6	0	(0)
ZAPLETAL 1969	Endoxan	30	12	(40)

CARTER (1972a) fand bei der Untersuchung von 2500 Fällen eine Überlegenheit der in einem Drittel des jeweiligen Kollektivs objektiv erfolgreichen alkylierenden Substanzen und des Antimetaboliten Methotrexat heraus, die Antibiotika Mytomycin und Adriamycin brachten es auf 21 bzw. 20%.

Neue Substanzen, die in Phase-I-Studien bislang antineoplastische Wirkungen gezeigt haben, deren Aktivität gegenüber dem Lungenkarzinom in Phase-II-Studien noch erprobt werden müssen, sind nach CARTER:

- Iphosphamid (NSC 109724)
- IC-RF-159 (NSC 129943)
- 5-azacytidin (NSC 102816)
- Cis-platinum (II)-Diaminodichlorid (NSC 119875).

Generell jedoch erscheint im Hinblick auf die phasenspezifische Vulnerabilität der Tumorzellen eine Polychemotherapie mittels Medikamenten sinnvoller, die über unterschiedliche Wirkungsmechanismen verfügen. Dies bestätigen zellkinetische Erkenntnisse ebenso wie experimentell gewonnene Daten.

2.2.2. DIE POLYCHEMOTHERAPIE

Seit 1962 wurde auch beim Bronchialkarzinom zunehmend die Polychemotherapie angewandt (DOLD 1970), als deren methodologische Grundlage die kombinierte Chemotherapie bei der Tbc-Behandlung betrachtet werden kann (COLE et al. 1954, SHAPIRO u. FUGMAN 1957, beide zit. nach KENIS 1972). Wesentliche Beiträge

wurden dabei durch die Arbeiten von ISRAEL und Mitarbeitern (1965, 1965a, 1967) geleistet, in denen sie die sich ergänzenden Wirkungen von mindestens einer alkylierenden, einer antimitotischen und einer antimetabolischen Substanz dokumentierten. Zwischen 3 und 8 verschiedener zytostatischer Medikamente setzten sie gleichzeitig oder in zeitlicher Abfolge ein in der Hoffnung, durch verschiedene Blockaden innerhalb des Zellstoffwechsels eine größere Anzahl von Tumorzellen vernichten zu können.

Die Auswahl der Medikamente, ihre Kombination, Dosierung und Applikationsschemata erhalten in diesem Konzept eine wachsende Bedeutung, der nur noch Ärzteteams unter Leitung speziell ausgebildeter klinischer Onkologen gerecht werden können. Hierbei ist auch der Einsatz von Computern zur Bestimmung des jeweils anzustrebenden Optimums bezüglich Medikamentenauswahl, Dosierung und Therapieschema als auch der Diagnose und Therapie möglicher Nebenwirkungen zu erwägen (HAHN zit. nach VAN PUTTEN 1972, GALL 1971).

Additive und/oder synergistische antineoplastische Effekte der einzelnen Präparate ergeben die größere therapeutische Breite der Polychemotherapie. Vielfach werden dadurch Dosisreduktionen der beteiligten Medikamente im Vergleich zur Monotherapie möglich, wodurch häufig Nebenwirkungen vermindert oder sogar ganz vermieden werden können.

Allerdings erschwert die Komplexität dieser Behandlungsweise die kausale Zuordnung auftretender Nebenwirkungen wie beabsichtigter

Reaktionen zu einer der applizierten Substanzen, ein weiterer Umstand, der für die Ausbildung klinisch geschulter Onkologen spricht.

Ein Teil der bisherigen Ergebnisse, die meist eine höhere Remissionsrate gegenüber der Monotherapie - jedoch oft ohne Verlängerung der mittleren Überlebenszeit aufweisen, sind nachstehend zusammengefaßt worden:

Autoren	Präparate	Anzahl der Patienten	objekt. Remiss.	(%)	Ü Z Monate
SIGHART et al 1970-71	Fluorouracil, Velbe, Methotrexat, Endoxan	134	53	(40)	ohne signifik. Einfluß
ALBERTO	Kombin. von 2 Präparaten	8	2	(10)	" "
BATTESTI	Kombin. von 4-8 Präparaten	15	8	(53)	" "
BROCARD et al.	Kombin. von 4-8 Präparaten	40	17	(42)	" "
FREOUR et al.	Kombin. von 3 Präparaten	22	3	(14)	3-8,5
GENEVRIER et al.	Kombin. von 7 Präparaten	25	20	(75)	10.5
ISRAEL et al.	Kombin. von 7 Präparaten	120	72	(60)	"
MANNES	Kombin. von 3-6 Präparaten	78			6,5
MIGUERES et al.	Kombin. von 3-6 Präparaten	66	34	(48)	7,0
MOLINA et al.	Kombin. von 3-6 Präparaten	75	27	(36)	6,5

(Zusammenfassung von TURIAF u. CHABOT nach DOLD u. ENGEL 1970)

Autoren	Präparate	Anzahl der Patienten	objekt. Remiss.	(%)	Ü Z Monate
WRBKA 1974	Fluorouracil Velbe Methotrexat Endoxan	232	90	(38,8)	ohne signifik. Einfluß
ISRAEL et al. 1965a zit. nach BEUMER 1968	Methotrexat Caryolysin Vincalencoblastin Endoxan	91	43	(47)	ohne Angaben
BEUMER 1968	Endoxan + Proresid	16	3	(17)	" "
	Trenimon + "	4	0	(0)	" "

Es sind somit keine längeren Überlebenszeiten als bei der reinen Radiotherapie erreicht worden.

Die Unterschiedlichkeit in den Ergebnissen ist Ursache für die verschiedenen Urteile über den Stellenwert der Polychemotherapie, die nach WRBKA (1974, 232 Patienten) "eine geeignete Methode ist, Remissionen zu erzielen, das Allgemeinbefinden zu heben und damit die letzten Lebensmonate bis Jahre des Erkrankten lebenswert zu gestalten", was ihr "in 60% unserer Fälle gelungen" ist.

2.2.3. CHEMOTHERAPIE IN KOMBINATION MIT CHIRURGIE

Die Arbeiten über die kombiniert chemotherapeutisch und chirurgisch behandelten Lungenkarzinomen zählten zu den ersten, die über dieses Anwendungsgebiet der Zytostatika verfaßt wurden (McDONALD et al. 1955, SHIMKIN 1958, HIGGINS et al. 1962, alle zit. nach KENIS 1972). Es folgten weitere Studien, die jedoch überwiegend entmutigende Ergebnisse hervorbrachten, wie sie im folgenden aufgeführt werden:

Autoren	Therapieformen	Überlebenszeit
HUGHES et al. 1966	Chirurgie	
	Chirurgie + Michloräthamin (HN_2)	kein Unterschied
SLACK 1970	Chirurgie	" "
	Chirurgie + Michloräthamin (HN_2)	" "
HIGGINS et al. 1969	Chirurgie	" "
	Chirurgie + Cyclophosphamid	
M.R.C. Working Party 1971	Chirurgie	" "
	Chirurgie + Cyclophosphamid	
	Chirurgie + Busulfan	
BRUNNER et al. 1971	Chirurgie	rezidivfreie Zeit bei Endoxangruppe sogar kürzer!
	Chirurgie + Cyclophosphamid	
CROSBIE et al. 1966	Chirurgie	kein Unterschied
	Chirurgie + Vinblastin	

(alle aus KENIS 1972)

Die Ursachen dafür, daß die in den experimentellen Arbeiten postulierten Ziele durch die klinischen Studien nicht bestätigt wurden (Brunner et al. 1971), sieht KENIS (1972) vor allem in der zu niedrigen Dosierung, in der noch nicht optimalen Auswahl von Präparaten, die sich in ihrer Wirkung potenzieren könnten, und im Fehlen von Therapieplänen, die sich auf zellkinetische Erkenntnisse stützen. Ihm erscheint es daher erforderlich, "to try new combinations of chemotherapeutic agents with different toxicities and different mechanisms of action and to try to use the experimental data on normal and malignant cell kinetics."

2.2.4. CHEMOTHERAPIE IN KOMBINATION MIT RADIOTHERAPIE

Auch die Kombination von Chemo- und Radiotherapie brachte uneinheitliche Ergebnisse, die zu geteilten Auffassungen Anlaß gaben. In der Zusammenfassung von KENIS (1972) zeigt sich keine wesentliche Verlängerung der Überlebenszeiten mit Ausnahme der Untersuchungen von GOLLIN et al. (1964), die aber wahrscheinlich durch die niedrige Patientenanzahl in ihrem Ergebnis verfälscht wurde, wie die gleichen Autoren in einer größeren Behandlungsserie herausfanden (1967). HOST berichtet 1973 über positive Erfahrungen mit der kombinierten zytostatischen (NSC-26271) und radiotherapeutischen Behandlung inoperabler Lungenkarzinome.

Autoren	Therapieformen	Überlebenszeit
LEVITT et al. zit.nach DOLD u. ENGEL 1970	Radiotherapie Radiotherapie + N-Lost	kein Unterschied
HOSLEY et al. 1962	Radiotherapie Radiotherapie + Methotrexat	" "
KRANT et al. 1963	Radiotherapie Radiotherapie + Michloräthamin (HN_2)	" "
DURRANT et al. 1971	Radiotherapie Radiotherapie + Michloräthamin (HN_2)	" "
	Wait-and-see	
EWING et al. 1965	Radiotherapie Radiotherapie + Nitromin	" "
HALL et al. 1967	Radiotherapie Radiotherapie + Fluorouracil	" "
	Radiotherapie + Dactinomycin	Ø 6,2 Monate
GOLLIN et al. 1964	Radiotherapie Radiotherapie + Fluorouracil	Ø 27,0 Monate
GOLLIN et al. 1967	Radiotherapie Radiotherapie + Fluorouracil	Ø 9,9 Monate
	Radiotherapie + IUDR	Ø 4,0 Monate
CARR 1970	Radiotherapie Radiotherapie + Fluorouracil	kein Unterschied
O.E.R.T.C. 1968	Radiotherapie Radiotherapie + Cyclophosphamid	" "
COY 1970	Radiotherapie Radiotherapie + Vinblastin	" "

(Alle zit. nach KENIS 1972)

Autoren	Therapieformen	Anzahl der Patienten	objekt. Remiss.	(%)	Ø Ü Z
HOST 1973	Radiotherapie Radiotherapie + Cyclophosphamid				kein Unterschied, verlängert nur beim kleinzell. Ca
HANSEN et al. 1972	Radiotherapie + Polychemoth.	36	22	(61)	4,4-12 Monate
SCHEURLEN et al. 1972	Radiotherapie Radiotherapie + Cyclophosphamid	26 25			kein Unterschied
RODRIGUEZ et al. 1971	Radiotherapie + Polychemoth.	17	9	(53)	15,7 Monate
EAGAN et al. 1974	Radiotherapie + Polychemoth. (Endoxan, Vincristin, Methotrexat)	30 (kleinz. Ca)	17	(55)	9,5 Monate
NIVINSKAJA 1972	Radiotherapie + Endoxan	61	45	(75)	

Grundsätzlich lassen sich zwei Kombinationsmöglichkeiten von Chemo- und Radiotherapie unterscheiden, hervorgerufen durch die ihnen zu Grunde liegenden Intentionen (SCHNEIDER 1967, KENIS 1972):

- Wird eine Potenzierung der radiotherapeutischen Wirkung angestrebt, dann muß während einer begrenzten Zeit

gleichzeitig zytostatisch behandelt werden = simultane Applikation (Nachteil: Addierung der leukopenischen Einflüsse beider Therapieverfahren);

- soll das Bestrahlungsergebnis gesichert werden, so muß nachher über eine längere Zeit hinaus zytostatisch therapiert werden = konsekutive bzw. sukzedane Applikation (Nachteil: geringere Beeinflussung des auf Grund der Strahlenfibrose minderdurchbluteten Tumorgebietes).

Sinnvollerweise sollte man beide Arten in einem zentralen Therapieplan verknüpfen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausgangssituationen und der damit verbundenen veränderten Reaktionen.

2.2.5. CHEMOTHERAPIE IN KOMBINATION MIT CHIRURGIE UND RADIOTHERAPIE

Zum Schluß sei noch auf die Kombination von Chemo- und Radiotherapie mit der Chirurgie hingewiesen, die entweder präoperativ zur Schaffung günstigerer Ausgangslagen bei primär inoperablen Fällen ausgenutzt oder postoperativ zur Behandlung von Rezidiven bzw. Metastasen herangezogen wird. Eine Vereinigung von präoperativer Zytostatikamedikation mit postoperativer Bestrahlung (Telekobalt) und Langzeitchemotherapie wird von ADELBERGER (1967) als günstig erachtet, der auf 5-Jahresheilungen (operable Fälle) von 21,4% verweist.

3. DIE VORLIEGENDE STUDIE

Bei der nun zu erörternden Untersuchung handelt es sich um eine Phase-II-Studie, die sich mit der Anwendung von Methotrexat, Leucovorin und Thiotepa in Kombination mit Röntgenbestrahlung und in wenigen Fällen mit vorausgegangener Operation befaßt.

Sie soll dazu dienen, die antitumoröse Wirksamkeit dieser Maßnahmen einzustufen und dazu verhelfen, zu einem optimalen Therapieschema zu gelangen.

Das Bronchialkarzinom gehört nach Auffassung des National Cancer Institute (CARTER 1972) zu den für klinische Studien geeigneten "signal tumors", weil es zu den langsam wachsenden und am stärksten chemotherapieresistenten Geschwülsten zählt, die den schneller wachsenden, empfindlicheren - wie Lymphomen und akute Leukämien - gegenübergestellt werden sollen.

Das Hauptproblem derartiger Studien beruht zur Zeit noch im Fehlen eindeutiger Parameter zur exakten Messung der Tumorreaktionen und in der Heterogenität des Krankengutes. Die meist vorhandene Patientenselektion und die damit verbundenen prätherapeutischen Variablen (Alter, Histologie, Morphologie, Organstatus, vorausgegangene Therapien etc.) schaffen von vorneherein äußerst schwierige Bedingungen für die objektive Beurteilung zumal einer komplex gearteten Therapie.
Deshalb müssen die traditionellen Parameter Verwendung finden:

- die objektive Regression meßbarer Läsionen,
- die Beeinflussung von Laborwerten und
- die mittlere Überlebenszeit.

Es kann jedoch durchaus im Tumorgebiet zum Absterben einer signifikaten Zellgruppe gekommen sein, ohne daß - wegen des Anschwellens der Zellen vor ihrer endgültigen Auflösung - sich die meßbare Größe verändern würde. Umgekehrt können Remissionen bei röntgenologischen Messungen vorgetäuscht werden, denen in Wirklichkeit ein durch die Aufnahmebedingungen nicht darstellbarer stationärer oder sogar progressiver Befund entspricht (vgl. MARTZ 1968).
Das Ergebnis wird in bezug auf die Überlebenszeit natürlich auch durch an sich sekundäre therapeutische Maßnahmen verzerrt, wenn man nicht dem Patienten jede zusätzliche andersartige Therapie verweigern will (= drogenspezifisches Vorgehen, das ethisch nicht zu vertreten ist).

Die Phase-II-Studie ist also sehr kritisch zu beurteilen, insbesondere weil sie doch letztlich darüber entscheiden soll, ob ein erprobtes Verfahren in weiteren Studien (Phase-II und Phase-III) und in größerem Ausmaß zur Anwendung gelangen kann. Man sollte daher versuchen, bei genügender Patientenanzahl durch gleiche Verteilung von prognoserelevanten Faktoren vergleichbare Gruppen zu schaffen, um beispielsweise bei Tumorprogression durch Überwechseln auf Alternativpräparate ("Crossover"), durch ersatzloses Absetzen und durch Dosiserhöhung die Effektivität der zu testenden Substanzen zu ermitteln bzw. zu relativieren. Dies war im Rahmen dieser Studie aus verschiedenen Gründen nicht zu verwirklichen. So wurde in progredienten Fällen entweder die Dosis verdoppelt oder andere Zytostatika wurden eingesetzt, wobei sich (vgl. 3.3.3.5.) die Dosissteigerung des ursprünglichen Präparates als günstiger erwies. Wenn das Patientenkollektiv relativ homogen zusammengesetzt ist, läßt sich durch Bestimmen von Überlebenszeit und vor allem der Remissionsdauer ein annehmbarer Hinweis auf die Wirksamkeit der Therapie gewinnen. Mit Hilfe umfangreicher patientenspezifischer Dokumentation,die prospektiv den Krankheitsverlauf aufzeichnet und bewertet, kann der Anteil der

"Responders", der stationär bleibenden Fälle ("no change") und der Therapieversager ermittelt sowie diese Gruppen miteinander verglichen werden (= krankheitsspezifisches Vorgehen), wie es die klassischen Kriterien der MARTINI'schen Methodenlehre erfordern.
Dies soll im folgenden versucht und in Ergänzung dazu ein Vergleich mit einer Phase-II-Studie über alleinige Methotrexatgabe sowie den Ergebnissen ausschließlicher Radiotherapie unternommen werden.

3.1. DAS KRANKENGUT

Von Ende 1972 an wurden in der Medizinischen Klinik (Auenbrugger Haus) in Zusammenarbeit mit der Radiologischen Klinik der Universität Bonn 53 Patienten - 2 Frauen und 51 Männer - mittels kombinierter Radio- und Chemotherapie behandelt. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zu Beginn der zytostatischen Behandlungsserie bei 58 Jahren/1 Monat, der älteste Patient war 72 Jahre/1 Monat, der jüngste 29 Jahre/5 Monate. In allen Fällen war das Vorliegen inoperabler Lungenkarzinome gesichert.

3.1.1. DIE KASUISTIK

Die folgenden Tabellen, Seiten 32 bis 39, geben einen Überblick über die wichtigsten Daten, die bei den einzelnen Patienten gewonnen wurden.

PATIENT	ALTER (J./Mo.)	GESCHL.	LOKALISATION	STADIUM	HISTOLOGIE	VORBEHANDLUNG
			G R U P P E I			
1. J.K.	57/11	m	zentral re.U.-lappen	$T_3N_1M_0$	undiff.	/
2. H.K.	62/ 1	m	peripher re.U.-lappen	$T_2N_1M_0$	verhorn. Pl.-epithel	/
3. J.B.	70/11	m	peripher li.U.-lappen	T N M 2 1 0	kleinzell.	/
4.C.v.W.	38/ 4	w	peripher re.O.-lappen	T N M 3 1 0	Adeno-Ca.	Pneumonektomie
5. F.G.	60/10	m	peripher li.O.-lappen	T N M 3 X 0	verhorn. Pl.-epithel	"
6. F.T.	37/ 8	m	zentral re.U.-lappen	T N M 4 1 0	/	Probethorakot.
7. A.H.	49/ 8	m	peripher re.M.-lappen	T N M 4 1 0	verhorn. Pl.-epithel	Pneumonektomie
8. H.R.	67/ 5	m	zentral re.U.-lappen	/	anaplast.	/
			G R U P P E I I			
9. H.S.	62/ 1	m	zentral li.O.-lappen	T N M 3 1 0	anaplast.	/
10. A.G.	72/ 1	m	peripher re.O.-lappen	T N M 3 X 1	/	/
11. L.G.	59/11	m	zentral re.O.-lappen	T N M 3 3 1	anaplast., kleinzell.	/
12. P.W.	64/ 7	m	zentral li.O.-lappen	T N M 3 1 1	großzell.	/
13. E.U.	49/ 8	m	zentral li.U.-lappen	T N M 4 1 0	undiff., kleinzell.	/
14. H.S.	59/ 5	m	zentral li.O.-lappen	T N M 2 X 0	verhorn. Pl.-epithel	/
15. P.A.	66/11	m	zentral li.-U.-lappen	/	nicht verh. Pl.-epithel	Pneumonektomie Bestrahlung

RADIATIO GHD	CHEMOTHERAPIE EHD_{Mtx} (mg/kg)	GHD (mg)	ZYK-LEN	FOLGE-THERAPIE	TOX.-INDEX BB	UG	L	GI	Ü Z_s	Ü Z_d	Ü Z_t
600 Bet.	2-4	680Mtx 84Lcv(4) 120Ttp		/	2	2	2	3	214	73	56
/	2	300 12 155	3	Ixoten	1	1	1	1	166	136	70
3900 Gam.	4	320 24 65	2	/	2	1	1	1	213	200	74
5000 Bet.	4	900 48 135	4	/	1	2	1	2	273	110	83
3000 Bet.	4	490 36 90	3		1	1	2	1	330	320	83
6000 Bet.	2	450 168 40	3		3	2	2	1	374	157	120
1800 Bet.	4	1040 48 210	4		1	2	2	3	424	393	176
/	4	500 24 120	2		1	1	1	1	339	202	183
				G R U P P E I I							
6000 Bet.	2-4	720 48 145			1	1	1	1	867	100	86
/	4-8	1280 132 120	4		2	1	1	1	790	154	122
4500 Bet.	2-4	840 48 150	4	Karrer	2	3	2	1	198	151	130
4500 Bet.+Gam.	2-4	800 48 175	4		2	2	2	1	365	140	139
6000 Gam.	2-4	1270 60 120	5	Karrer	2	1	1	1	227	166	150
6000 Bet.	4	1750 96 120	7		2	1	1	1	253	234	177
5140 Bet.	3-4	620 168 115	3		3	1	1	1	258	209	178

PATIENT	ALTER (J./Mo.)	GESCHL.	LOKALISATION	STADIUM	HISTOLOGIE	VORBEHANDLUNG
16. H.R.	59/ 5	m	zentral re. M.-lappen	$T_3N_1M_1$	verhorn. Pl.-epithel	/
17. M.D.	54/ 9	m	zentral li. O.-lappen	$T_4N_2M_1$	polymorph. großzell.	/
18. F.H.	65/ 4	m	zentral re. O.-lappen	$T_2N_xM_0$	polymorph	Bisegment-resekt.
19. J.L.	68/ 2	m	zentral re. O.-lappen	$T_3N_1M_1$	anaplast. kleinzell.	/
20. J.A.	34/ 1	m	zentral li. U.-lappen	$T_4N_1M_1$	nicht verh. Pl.-epithel	Probe-thorakot.
21. E.K.	35/ 6	m	peripher li. U.-lappen	$T_2N_1M_1$	kleinzell.	obere Lobekt.
22. J.A.	63/10	m	zentral li. O.-lappen	$T_1N_xM_0$	undiff.	Probe-thorakot.
23. K.M.	46/ 9	m	zentral li. O.-lappen	$T_3N_1M_0$	verhorn. Pl.-epithel	/
24. M.M.	70/ 1	m	zentral li.H.-bronchus	$T_3N_xM_0$	polymorph	/
25. G.H.	63/ 1	m	peripher re. O.-lappen	$T_4N_xM_x$	undiff.	/
26. A.B.	61/ 8	m	zentral re. O.-lappen	$T_2N_1M_0$	undiff.	/
27. F.K.	59/10	m	zentral re.H.-bronchus	$T_3N_1M_0$	nicht verh. Pl.-epithel	/
28. E.G.	60/ 6	m	zentral re. O.-lappen	$T_1N_1M_0$	nicht verh. Pl.-epithel	/
29. F.H.	60/ 0	m	zentral li. O.-lappen	$T_3N_0M_0$	verhorn. Pl.-epithel	obere Lobekt. + Bestrahlung
30. K.F.	62/10	m	peripher re. O.-lappen	$T_1N_1M_1$	undiff.	/
31. K.S.	55/ 3	m	zentral li. O.-lappen	$T_4N_2M_1$	undiff.	/

RADIATIO GHD	CHEMOTHERAPIE EHD	D_{Mtx} (mg/kg)	GHD (mg)	ZYK LEN	FOLGE-THERAPIE	TOX.-INDEX BB	UG	L	GI	Ü Z_s	Ü Z_d	Ü Z_t
5055	2-4	1200	Mtx			2	1	1	1	418	195	188
4080		84	Lcv	6								
Bet.+Gam.		150	Ttp									
4520	2	420				2	1	1	1	291	226	217
Bet.		54		3								
		20										
1800	4	1460			5-FU	1	1	2	2	373	357	218
Bet.		60		5								
		240										
6000	2-4	1180				1	1	1	1	278	230	222
Bet.		60		5								
		150										
7250	2-4	2150			Proresid	3	1	1	1	336	272	241
Bet.+Gam.		123		8								
		315										
6000	2	1200			Endoxan	2	1	1	1	404	356	253
Bet.		84		6	Vincrist.							
		270			5-FU							
8600	4	1545			Karrer	2	1	2	3	473	309	265
Bet.		66		6								
		225										
/	2-4	1595				1	1	1	1	484	304	270
		108		9								
		330										
6000	2-4	1865			5-FU	2	1	1	2	371	340	301
Bet.		108		9								
		150										
9000	2-8	2790				2	1	2	1	357	326	306
Gam.		224		8								
		260										
6000	4	1630				2	1	1	1	385	324	314
Bet.		108		9								
		270										
4500	2-4	2180				1	1	1	2	389	330	329
3000		120		9								
Bet.+Gam.		375										
6000	4	900			Adrbl.	1	1	1	1	472	385	350
Bet.		36		3	Vcr.							
		180										
9000	4	1420				1	1	1	1	527	363	353
Bet.		60		5								
		230										
6000	2-4	700				2	1	2	1	473	362	355
Bet.		60		4								
		105										
6000	2-4	2020			Karrer	2	1	1	1	430	392	357
Gam.		120		10								
		285										

PATIENT	ALTER (J./Mo.)	GESCHL:	LOKALISATION	STADIUM	HISTOLOGIE	VORBEHANDLUNG
32. J.W.	70/ 0	m	zentral re. O.-lappen	$T_2N_1M_0$	nicht verh. Pl.-epithel	/
33. G.R.	52/ 1	w	peripher li. O.-lappen	$T_4N_1M_1$	Adeno-Ca.	obere Lobekt.,Pneumonektomie Bestrahlung
34. A.S.	70/ 3	m	zentral re. O.-lappen	/	verhorn. Pl.-epithel	Bestrahlung
35. W.W.	56/ 9	m	zentral li. O.-lappen	$T_3N_1M_0$	/	Bestrahlung
36. W.B.	65/ 8	m	peripher li. O.-lappen	$T_1N_1M_0$	großzell.	Bestrahlung
37. O.S.	63/ 0	m	zentral li. O.-lappen	$T_2N_xM_0$	verhorn. Pl.-epithel	/
			G R U P P E I I I			
38. P.S.	63/ 1	m	li. H.-bronchus	$T_2N_0M_0$	nicht verh. Pl.-epithel	/
39. H.B.	63/ 9	m	zentral li. O.-lappen	$T_2N_1M_1$	nicht verh. Pl.-epithel	/
40. R.H.	69/1	m	zentral li. U.-lappen	$T_1N_1M_0$	anaplast.	/
41. P.N.	52/ 3	m	zentral re. O.-lappen	$T_4N_1M_0$	anaplast.	Probethorakot.
42. P.H.	64/ 1	m	peripher li. O.-lappen	$T_1N_1M_0$	/	/
43. J.A.	74/ 7	m	peripher li. O.-lappen	$T_2N_0M_0$	/	/
44. M.S.	63/10	m	peripher re. U.-lappen	$T_1N_0M_0$	Tumorzellen (Sputum)	/
45. H.E.	65/11	m	peripher re. M.-lappen	$T_3N_0M_0$	/	/
46. H.T.	51/ 3	m	zentral li. O.-lappen	$T_3N_xM_0$	großzell.	/
47. K.H.	61/ 4	m	peripher re. O.-lappen	$T_2N_0M_0$	/	/

RADIATIO GHD	CHEMOTHERAPIE ED Mtx (mg/kg)	GD (mg)	ZYK LEN	FOLGE-THERAPIE	Tox.-INDEX BB	UG	L	GI	Ü Z_s	Ü Z_d	Ü Z_t	REMIS-SION
6000 Bet.	4	2580Mtx 132Lcv 355Ttp	11		1	2	1	1	527	477	446	
3000 Gam.	4	790 36 120	3	Karrer	1	1	1	1	533	257	456	
5000 Bet.	4	920 48 90	4		1	2	1	1	657	595	533	
9000 Bet.	2-4	1550 84 200	7		2	1	1	1	651	581	570	
3000 Bet.	4	1020 48 115	4		2	2	1	1	870	736	709	
9000 Bet.	4	1620 72 330	7		1	1	2	1	969	956	934	
				G R U P P E I I I								
4000 Bet.	2-4	860 48 120	4	Proresid	2	1	1	1	355	233	206	125
6060 Bet.	2-4	1500 180 240	8		2	2	2	1	317	253	207	47
6000 Bet.	2-4	920 60 170	5	Karrer	3	2	1	1	415	225	212	99
4100 1900 Bet.+Gam.	2-4	2100 117 275	11		2	2	2	1	584	314	282	77
6055 Bet.	2-4	1530 162 160	6		2	1	1	1	582	378	297	207
6000 Bet.	2-4	1610 144 275	9		2	2	1	1	626	334	304	126
6000 Bet.	5	1500 60 205	5		1	1	1	1	640	541	337	160
8040 Bet.	2-4	3550 238 790	20	Endoxan Vincr.	3	2	1	1	495	442	440	374
6000 Bet.	2-4	3280 144 615	12		2	2	1	1	569	527	515	144
6020 Bet.	2-4	2900 330 300	17		2	2	1	1	889	889	587	364

PATIENT	ALTER (J./Mo.)	GESCHL.	LOKALISATION	STADIUM	HISTOLOGIE	VORBEHANDLUNG
48. O.H.	67/ 2	m	peripher re. O.-lappen	$T_1N_0M_0$	/	/
49. H.H.	64/ 5	m	peripher re. U.-lappen	$T_2N_1M_0$	Tumorzellen (Sputum)	
50. W.K.	29/ 6	m	zentral li.H.-bronch.	$T_3N_3M_0$	kleinzell.	/
51. W.S.	63/ 2	m	zentral re. O.-lappen	$T_2N_1M_0$	verhorn. Pl.-epithel	obere Lobektomie
52. A.M.	49/ 7	m	zentral re. O.-lappen	$T_2N_1M_0$	nicht verh. Pl.-epithel	/
53. E.K.	60/ 0	m	zentral li. O.-lappen	$T_2N_1M_0$	nicht verh. Pl.-epithel	Pneumonektomie

Abkürzungen:

GHD = Gesamtherddosis in R
ED = Einzeldosis
GD = Gesamtdosis

TOX.-INDEX = TOXIZITÄTSINDEX		1	2	3	4
BB = Blutbild	Hämoglobin	>10,0	6-10,0	<6	
	Leukozyten	>4000/mm³	2-4000	< 2000	
	Thrombozyt.	>100.000/mm³	50-100000	< 50000	
UG = Urogenital System	Harnstoff-N	< 20	21-40	41-60	>60
	Kreatinin	< 1,3	1,3-2	2,1-4,0	> 4,0
L = Leberwerte	SGOT / SGPT	normal -2x n	2-5x n	5-10x n	>10x n
GI = Gastrointestinalsystem	Stomatitis	Ø	Erythem	Ulceration fähig zu essen	Ulcerat. unfähig zu essen
	Übelkeit/ Erbrechen	Ø	nur Übelk. Ø Erbrechen	Erbrechen durch Therap. <6x/Tag	Erbrechen trotz Therap. >6x/Tag

1: Therapiefortsetzung
2: Therapiemodifikation
3: Therapieunterbrechung
4: Therapieabbruch

RADIATIO GHD	CHEMOTHERAPIE ED_{Mtx} (mg/kg)	GD (mg)	ZYKLEN	FOLGE-THERAPIE	TOX.-INDEX BB	UG	L	GI	Ü Z_s	Ü Z_d	Ü Z_t	REMISSION
8600 Bet.	2-24	6060 1049 215	13	Adrbl. Vincr.	2	2	1	1	852	821	725	152
6000 Bet.	2-8	7990 558 1035	24		2	2	1	1	816+	765+	741+	705
6000 Bet.	2-4	3090 192 245	13		2	1	2	1	897+	816+	815+	795
6000 Bet.	2-4	3350 258 265	13		2	2	1	1	1050+	1012+	829+	802
9000 Bet.	2-8	7330 772 775	22	5-FU	1	2	1	1	937+	905+	861+	424
6020 Bet.	4	5100 228 725	17		2	2	1	1	1200+	1169+	980+	897++

+ = Überlebenszeit bis zum 15.3.1976 der noch lebenden Patienten

++ = Remission am 15.3.1976 noch anhaltend

Den erhobenen Anamnesen zufolge vergingen durchschnittlich 112 Tage, ehe nach dem Auftreten von Symptomen (chronischer Husten mit/ohne Auswurf, Heiserkeit, Atemnot, Leistungsknick, Gewichtsverlust, Schmerzen etc.) die klinische Diagnose gestellt bzw. der begründete Verdacht auf ein Karzinom geäußert wurde. Zwischen Diagnose und dem Beginn dieser zytostatischen Behandlungsserien, denen in 17 Fällen andere tumorspezifische Maßnahmen vorausgingen (4 Probethorakotomien, 1 Bisegmentresektion, 4 obere Lobektomien, 6 Pneumonektomien, 4 Bestrahlungen, 1 Bestrahlung + Endoxan), lagen im Mittel 55 Tage.

3.2. LOKALISATION, STADIUM (TNM) UND HISTOLOGIE DER TUMORFÄLLE

Die Diagnose mit Hilfe von Röntgenaufnahmen, Bronchoskopie, Mediastinoskopie und Probethorakotomie lieferte folgende topographische Verteilung der Bronchialkarzinome:

	RECHTS (insgesamt: 27)			LINKS (insgesamt: 26)		
Hauptbronchus:	1			3		
	p	z		z	p	
Oberlappen:	6	10		13	6	
Mittellappen:	2	2				
Unterlappen:	3	3		3	1	
	11 /	1 /	15	16 /	3 /	7

p = peripher
z = zentral

Es ist also - entgegen der im allgemeinen häufigeren rechtsseitigen Lage auf Grund der Lungenventilation - ein fast gleich starker Befall beider Lungenflügel in dieser Gruppe festgestellt worden. Die Größenzuordnung von 51 der betroffenen Tumoren nach dem T N M-System ergab folgende Häufigkeit der einzelnen Stadien:

- T_1 (insgesamt 8) bzw. mit lokaler Begrenzung (7)

N_o	M_o	2	$T_1\ N_0\ M_0$	2
N_1	M_o	4	$T_2\ N_0\ M_0$	3
N_x	M_o	1	$T_3\ N_0\ M_0$	2
N_1	M_1	1	$T_4\ N_0\ M_0$	0
N_x	M_1	0		

- T_2 (insgesamt 15) mit vermuteter Beteiligung reg.Lymphknoten (7)

N_o	M_o	3	$T_1\ N_x\ M_0$	1
N_1	M_o	8	$T_2\ N_x\ M_0$	2
N_x	M_o	2	$T_3\ N_x\ M_0$	3
N_1	M_1	2	$T_4\ N_x\ M_0$	1
N_x	M_1	0		

- T_3 (insgesamt 18) mit Befall der regionären Lymphknoten (23)

N_o	M_o	2	T_1	N_1	M_0	4
N_1	M_o	7	T_2	N_1	M_0	8
N_x	M_o	3	T_3	N_1	M_0	7
N_1	M_1	4	T_4	N_1	M_0	4
N_x	M_1	2				

- T_4 (insgesamt 10) mit Fernmetastasen (14)

N_o	M_o	0	T_1	N_1	M_1	1
N_1	M_o	4	T_2	N_1	M_1	2
N_x	M_o	1	T_3	N_1	M_1	4
N_1	M_1	2		N_x	M_1	2
N_x	M_1	3	T_4	N_x	M_1	3
			T_4	N_1	M_1	2

In 45 der 53 Fälle konnte der histologische bzw. zytologische Nachweis eines Malignoms erbracht werden. Zur Gewinnung des jeweiligen Materials dienten hierbei:

- Bronchoskopie mit Probeexcision 19x
  Bronchoskopie mit Saugbiopsie 1x
- Operationspräparat 7x
- Probethorakotomie mit Probeexcision 5x
  Probethorakotomie mit Bronchoskopie 1x

Probethorakotomie mit Mediastinoskopie	1x
- Perkutane Lungenpunktion	3x
- Mediastinoskopie mit Probeexcision	2x
Mediastinoskopie mit Bronchoskopie	2x
- Lymphknoten-Probeexcision	2x
- Zytologische Sputumuntersuchung	2x

Folgende Befunde wurden dabei erhoben:

- Plattenepithelkarzinom	
verhornend	10
nicht verhornend	9
- Undifferenziertes Karzinom	5
Undifferenziertes, kleinzell. Karzinom	2
- Anaplastisches Karzinom	4
Anaplastisches, kleinzell. Karzinom	2
- Großzelliges Karzinom	3
- Kleinzelliges Karzinom	2
- Polymorphzelliges Karzinom	2
Polymorphzelliges, großzell. Karzinom	2
- Adeno-Karzinom	2
- Tumorzellen (Sputum)	2

3.3. DIE THERAPIE

Mit Ausnahme von 13 ohne dauerhaften Heilerfolg vorbehandelten Fällen (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, vgl. 3.1.) wurden alle Patienten unmittelbar nach Feststellung der technischen bzw. biologischen Inoperabilität den zytostatischen Behandlungsserien sowie der Bestrahlung zugeführt. Die Therapie begann mit einem sechswöchigen Klinikaufenthalt, der zur Erhebung des Organstatus (EKG, EEG, Lungenfunktionsprüfung, Hirn-,

Lungen-, Leber-, Milz-, Nierenszintigramm, Lymphocavogramm etc.), zur täglichen Bestrahlung und Durchführung der zytostatischen Stoßtherapie in 1-2wöchigen Abständen sowie zur klinischen und labortechnischen Überwachung dieser Maßnahmen benötigt wurde.

Danach konnten die Patienten in aller Regel entlassen werden. In vierwöchigen Abständen unterzogen sie sich dann zytostatischen Infusionsserien sowie klinischen und labortechnischen Kontrollen, die jeweils 3 Tage stationären Aufenthaltes erforderlich machten. Dieser Behandlungsrhythmus sollte ein therapeutisch vertretbares Zeitminimum ermöglichen, das vom Patienten aufzubringen ist. Die Beschränkung auf möglichst kurzfristige Behandlungsperioden bei relativ langen therapiefreien Intervallen wurde, dank der erwiesenen Effektivität (vgl. PRICE und GOLDIE 1971, s.a. 3.3.5.), deshalb gewählt, damit nicht erzielte Verlängerungen der Überlebenszeit wie Verbesserungen der Lebensqualität durch ausgedehnte, für den Patienten nicht nutzbare Klinikaufenthalte erkauft werden müssen.

Doch mußte bedauerlicherweise beobachtet werden, daß eine Vielzahl der Patienten die notwendigen Termine nicht präzise einhielten:

- In 12 Fällen wurden Versäumnisse von einigen Wochen bis Monaten verzeichnet, die zumeist in Perioden subjektiver und/oder objektiver Besserungen liegen, wobei einige Patienten sich erst wieder beim Eintreten - zum Teil massiver - tumorbedingter Beschwerden vorstellten;
- 7 Patienten schließlich brachen meist eigenständig die Behandlung ab, konnten also in der Schlußphase nicht beurteilt werden.

Dieser nicht nur wegen der unvollständigen Dokumentation und somit unzulänglichen Beurteilung des Therapieverlaufes zu beklagender Tatbestand ließe sich vielleicht durch eine engere Zusammenarbeit mit den Hausärzten als außerklinische Kontrollinstanz umgehen, von denen einige - wie es in manchen Arztbriefen zum Ausdruck kommt - leider die Skepsis ihrer Patienten gegenüber der eingeschlagenen Therapie teilten und diese darin bestärkten.

3.3.1. DIE STRAHLENTHERAPIE

49 Patienten wurden entweder am Betatron oder Gammatron (5 Patienten wurden an beiden Geräten bestrahlt) einer fraktionierten Bestrahlung unterworfen, wobei die größere Erholungsfähigkeit des normalen gegenüber dem Tumorgewebe ausgenutzt wird (KUTTIG 1974). Über die Aufteilung nach Strahlenqualität und Gesamtherddosis gibt die folgende Tabelle Auskunft:

B E T A T R O N (Photonen bzw. Röntgenbremsstrahlen entsprechend einer Erzeugungsspannung von 42 Megavolt)		G A M M A T R O N (schnelle Elektronen)	
Bis 1000 r	2	Bis 3000 r	2
Bis 2000 r	1	Bis 4000 r	2
Bis 3000 r	2		
Bis 4000 r	3	(Telekobalt)	
Bis 5000 r	5	Bis 3000 r	1
Bis 6000 r	20	Bis 6000 r	4
Bis 7000 r	2	Bis 9000 r	1
Bis 8000 r	1		
Bis 9000 r	3		
	39		10

B E T A T R O N		G A M M A T R O N	
Einzelherddosis:	120-200r Ø 150r	Einzelherddosis:	200-300r

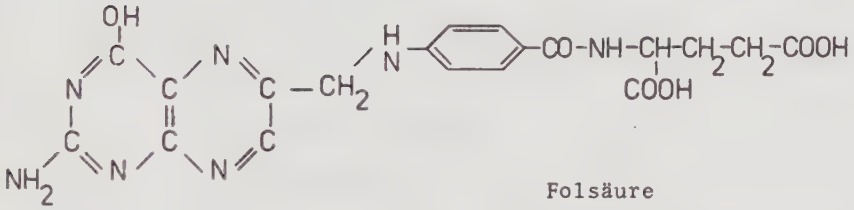
In der Regel wurde eine Pendelbestrahlung alternierend von ventral und dorsal des bestimmten Tumorfeldes vorgenommen, aus 120 cm Entfernung und unter Anwendung eines Ausgleichskörpers.

3.3.2. DIE CHEMOTHERAPIE

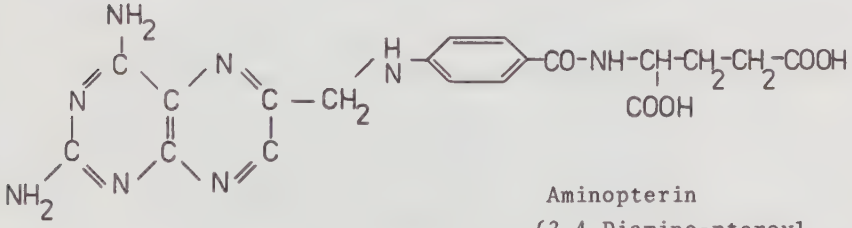
Als Ergänzung der Radiotherapie wurde eine jeweils dreitägige Chemotherapie durchgeführt, die sich aus aufeinanderfolgenden Langzeit-. infusionen von Methotrexat, Leucovorin und Thiotepa zusammensetzten.

3.3.2.1. METHOTREXAT (Mtx)

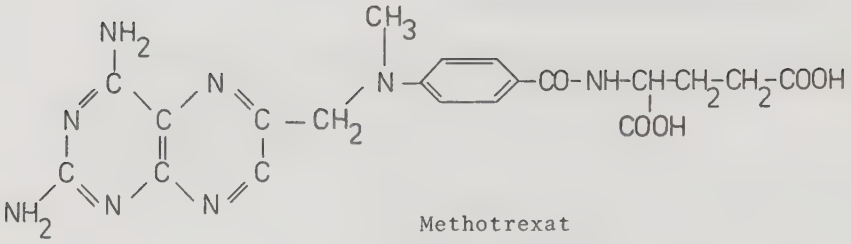
Methotrexat (Amethopterin) stellt ein Analogon des Aminopterins dar, welches als erste antimetabolische Substanz 1948 von FARBER (zur Behandlung akuter Leukämien bei Kindern) eingesetzt wurde (HARRAP 1972).



Folsäure
(Pteroylglutaminsäure)



Aminopterin
(2,4-Diamino-pteroyl-glutaminsäure)



Methotrexat
Amethopterin
(2,4-Diamino-10-methyl-pteroyl-glutaminsäure)

Den Angriffspunkt des Methotrexat bildet die Dihydrofolat-Reduktase, welche bei der Folsäuresynthese mitwirkt und durch Bindung an Methotrexat daran gehindert wird, ihr physiologisches Substrat - die Dihydrofolsäure - umzusetzen.

Dihydrofolat-Reductase
|
Methotrexat

Folsäure-Dihydrofolsäure----Tetrahydrofolsäure-
Folinsäure

(WERKHEISER 1963, BLAKELEY 1969)

Allerdings korreliert diese stoffwechselblockierende Wirksamkeit nur mit der intrazellulär vorhandenen Konzentration des Methotrexates (ROBERTS 1968). Über die Hemmung der Thymidilatsynthese ergibt sich dabei letztlich eine verminderte DNS-Verdopplung.

Die bei längeren Versuchsserien zu beobachtende erworbene Resistenz gegenüber dem Methotrexat soll in erster Linie auf eine kompensatorische Erhöhung des betroffenen

Enzymes oder einen Anstieg der Enzymaktivität zurückzuführen sein (BERTONI et al. 1961/1962/1962a, zit. nach HARRAP 1972, FISCHER 1961 zit. nach HARRAP 1972). Darüber hinaus werden eine verminderte intrazelluläre Aufnahme durch gestörte Transportmechanismen (FISCHER 1961 zit. nach HARRAP 1972, FISCHER 1959 zit. nach GOLDIE et al. 1972, SIROTNAK 1968), eine Umwandlung des Methotrexates (ROTHENBURG 1969) sowie das Vorhandensein modifizierter Formen der Dihydrofolat-Reduktase (RAUNIO et al. 1968 zit. nach HARRAP 1972, HARDING et al. zit. nach HARRAP 1972, BLUMENTHAL et al. 1970) für dementsprechende Resistenzerscheinungen verantwortlich gemacht. Auch genetisch bedingte Schwankungen, andere gleichzeitig verabreichte Medikamente und die Einwirkung von Leberenzymen sollten nicht unbeachtet bleiben, da sie allesamt Wirksamkeitseinbußen zur Folge haben können (GOLDIE et al. 1972). GOLDIE et al. (1972) sowie DJERASSI et al. (1972) gelangten auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß Methotrexat-Resistenzen bei genügend hoher Dosierung zu beseitigen sind ("that 'inherent' or acquired resistence - lack of respondence - of tumor cells to folic acid antagonists may be due to failure to achieve adequate intracellular

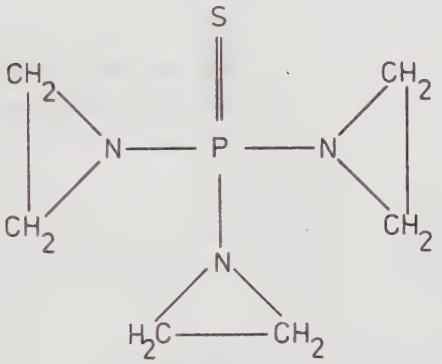
concentrations of the drug", DJERASSI et al. 1972).

Mit alleiniger Methotrexatgabe erzielten SELAWRY et al. (1972) bei 152 behandelten Patienten mit inoperablen Lungenkarzinomen eine Remissionsrate von 21% (bei Dosierungen von 0,6 mg/kg Körpergewicht) bzw. 11% (0,2 mg/kg) gegenüber 6% einer Placebogruppe (75 Patienten). Beim Plattenepithelkarzinom erreichten sie zu 35%, beim anaplastischen Karzinom zu 10-15% Remissionen. In der Bewertung fassen sie zusammen: ..."the threefold survival gain of responders over non responders is among the best for any single drug thus far reported." Beim kleinzelligen Karzinom erreichte EAGAN (1974) in 43% der Fälle Remissionen und bei 53% einen stationären Befund ("no change").

Dennoch bleiben diesen therapeutischen Versuchen durch die sich einstellenden Toxizitätserscheinungen enge Grenzen gesetzt, die erst mit Hilfe des Antidots Leucovorin überschritten werden können, wobei die dann mögliche supraletale Dosierung eine eindrucksvolle Effektivitätssteigerung ermöglicht (vgl. PRICE 1971, s.a. 3.3.2.3.).

3.3.2.2. THIOTEPA (Ttp)

Zu den alkylierenden Substanzen gehört Thiotepa, das Äthyleniminradikale abgibt, welche sich mit Amino- und Sulfidgruppen verbinden können (MAASS 1968).



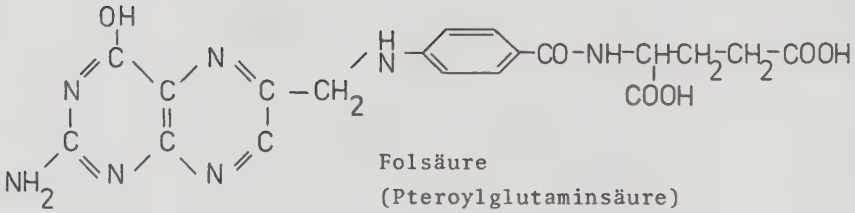
Thiotepa
N-N'-N''-Triäthylen-Thiophosphoramid

Da mehrere Radikale zur Verfügung stehen, rechnet man es zu den multifunktionellen Zytostatika, deren Wirkungsmechanismus auch für Thiotepa angenommen wird. Die Alkylierung soll bei N-7 des Guaninanteiles von Nukleotidverbänden stattfinden und durch Änderung der Basizität des Guanins zur Fehlkodierung von DNS führen. Aus der umfangreichen Störung des Syntheseprozesses resultiert schließlich das Absterben

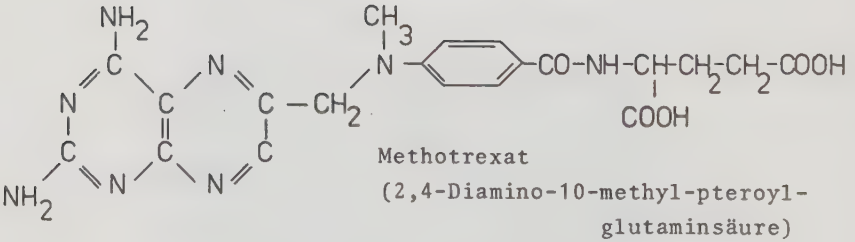
der Zelle (BROOKES 1961). Verwendung findet dieses Präparat vor allem zur lokalen Zytostatikatherapie, unter anderem bei Patienten mit karzinomatösen Pleura- und Pericardergüssen (SCHWANDT et al. 1966).

3.3.2.3. LEUCOVORIN (Lcv)

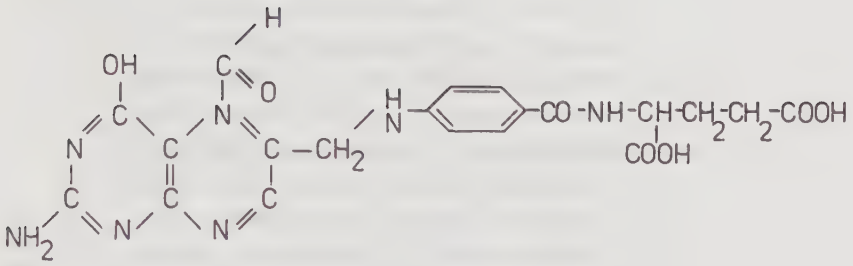
Leucovorin gilt als stabilste Form der Folinsäurederivate (NIXON et al. 1972).



Folsäure
(Pteroylglutaminsäure)



Methotrexat
(2,4-Diamino-10-methyl-pteroyl-glutaminsäure)



Leucovorin
Folinsäure, Citrovorumfaktor
(5-Formyl-tetrahydropteroyl-
glutaminsäure)

Wenn man Leucovorin 24 Stunden nach Methotrexatgabe appliziert, gelingt es, die unerwünschten Nebenwirkungen des Folsäureantagonisten zu koupieren, ohne gleichzeitig die angestrebte antineoplastische Wirksamkeit einzuschränken (DJERASSI 1972, JAFFE et al. 1973, ROSEN et al. 1974). Dieses Phänomen beruht nach NIXON et al. (1972) auf Unterschieden "in growth characteristics of these malignant cells and the normal bone marrow and gastrointestinal stem cells." Diese Autoren schlagen deshalb auch eine Kombination des Leucovorins mit geeigneten Folsäureantagonisten bei ernsthaften bakteriellen oder protozoiden Infektionen vor.

Den Kernpunkt ihrer Arbeit bildet der Nachweis, daß C^{14} - und H^3-markiertes 5-Formylterahydrofolat (Leucovorin) nach peroraler Gabe zu etwa 90% resorbiert und als aktives 5-Methylhydrofolat im Serum nachgewiesen wurde. Darum läßt sich die bislang meist erfolgte i.v. - und/oder i.m. - Gabe durch perorale Einnahme alle 6 Stunden ersetzen, falls kein Erbrechen oder ähnliches vorliegen.

3.3.3. DIE KOMBINIERTE ANWENDUNG VON METHOTREXAT-LEUCOVORIN-THIOTEPA UND RÖNTGENBESTRAHLUNG

Die Behandlung des inoperablen Lungenkarzinoms mit Methotrexat und Thiotepa unter Zwischenschaltung von Leucovorin als Antidot und in Kombination mit hochdosierter Röntgenbestrahlung verfolgt mehrere Ziele:

- die Herabsetzung Methotrexatbedingter Nebenwirkungen,
- die Erweiterung des Wirkungsspektrums des in der S-Phase des Zellzyklus intervenierenden Methotrexates durch das die G_2-Phase schädigende Thiotepa,
- die Vernichtung zusätzlicher (persistierender) Zellmassen durch Bestrahlung,
- die Verhinderung bzw. Verzögerung der Resistenzentwicklung durch Synchronisation des Tumorwachstums, gezielten Einsatz der sich in ihrer therapeutischen Breite ergänzenden Maßnahmen und die ermöglichte Dosissteigerung des Methotrexates.

Die Antimetabolit-Metabolit-Kombination wurde Ende der Fünfziger Jahre von SULLIVAN et al. im Kopf-/Hals- bzw. bei Karzinomen im Becken-/Blasenbereich erprobt (20-140 mg Mtx/Seite i. v. + 6-9 mg Lcv alle 4-6 Stunden; 1 komplette Serie alle 5-10 Tage). Sie erzielten (1959, 1960) bei nur geringen Toxizitätszeichen eine bemerkenswerte Remissionsrate von 62%, darunter 10% vollständige Rückbildungen. Die teilweise bis völlige Aufhebung der Toxizität des Methotrexates durch Citrovorumfaktor ergaben auch zahlreiche Tierversuche von MEAD et al. (1963 zit. nach DJERASSI et al. 1972). Positive Ergebnisse der Versuche von MITCHELL et al. (1968), ebenfalls bei Karzinomen im Kopf-/Halsbereich, folgten, die durch die Arbeiten von SCHWARZENBERG et al. (1968, 1969) bestätigt wurden. Die letzteren ziehen folgenden Schluß aus ihren Untersuchungen:

- "Ainsi, des doses de méthotrexate, qui seraient gravement toxiques pour l'organisme, peuvent être rendues tolérables par l'injection d'acide folinique à partir de la huitième heure qui suit l'administration de la drogue."

Sie konnten unter anderem an Hand von BCG-Impfungen nachweisen, daß die Kombination mit Folsäurepräparaten die immunosuppressive Wirkung des Methotrexates stark reduziert und erklärten dieses Vorgehen zum damals wirksamsten Therapieschema ("...la forme de chimiothérapie actuellement la plus efficace").

Derzeit findet dieses Behandlungsprinzip vor allem bei akuten Leukämien und ausgewählten soliden Tumoren Anwendung (vgl. ROSEN et al. 1974, JAFFE et al. 1973, DJERASSI et al. 1972).

3.3.3.1. DOSIERUNG UND THERAPIESCHEMA

Die Frage nach der adäquaten Dosierung läßt sich aus den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen nicht beantworten. Im einzelnen wurden folgende Dosierungen mit befriedigenden Ergebnissen angegeben:

-	240 mg Mtx / m² + Lcv (ohne Angaben)	über 24 Stunden		(MITCHELL et al.1968)
-	75 mg Mtx / m² alle 8 Stunden + 25 mg Lcv / m² alle 6 Stunden	über 48 Stunden über 96 Stunden		(BERGSAGEL zit.nach GOLDIE et al. 1972, SCHWARZENBERG et al. 1968, 1969)
-	bis 1050 mg / m² bis 6 Stunden bzw. 100-800 mg Mtx bis 6 Stunden			DJERASSI (1967,1970,1972)
-	3000 - 18000 mg Mtx + 9-12/12-24 mg Lcv	über 6-18 Stunden über 6 Stunden	12-16x	DJERASSI et al. 1972
-	100 - 750 mg/kg + 9 mg Lcv per os alle 6 Stunden	über 4 Stunden	12x	ROSEN et al. 1974
-	250-12000 mg + 20% der Mtx-Dosis i.v.	über 12-18 Stunden und 15 mg Lcv i.m. alle 6 Stunden	5x	GOLDIE et al. 1972

Dabei wird von allen Autoren eine möglichst hochdosierte und auf ausreichend kurze Zeit begrenzte

Methotrexatgabe befürwortet, denn während die antineoplastische Effektivität des Methotrexates mehr von der Höhe des Serumspiegels als von der Einwirkungszeit abhängig ist, zeigt die Toxizität gegenüber normalen proliferierenden Zellen eine eindeutige Abhängigkeit von der Länge der Expositionszeit (MITCHELL et al. 1968, HARRAP et al. 1970, GOLDIE et al. 1972, KENIS 1972). Daß es zu einer selektiven Schädigung der Tumorzellen durch die Methotrexat-Leucovorin-Kombination kommen kann, hat nach Auffassung von DJERASSI et al. (1972) folgende mögliche Ursachen:

- Differenzen in der Zellkinetik zwischen Tumorzellen und normalen Zellen;
- besserer Schutz der normalen Zellen gegenüber kurzzeitiger Einwirkung des Mtx;
- unterschiedliche Permeabilität für Methotrexat und Leucovorin ("low permeability for methotrexate may be less permeable to extrinsic citrovorum factor").

Da bislang die Generationszeit der Tumorzellen beim einzelnen Patienten nicht routinemäßig bestimmt werden kann, bleibt auch das Problem des adäquaten therapiefreien Intervalles noch ungelöst. Positive Resultate

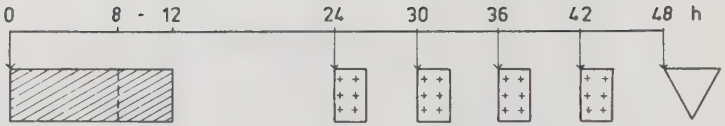
werden genannt für die Mtx-Applikation

- in unterteilten täglichen Dosen, (SULLIVAN et al. 1967)
- 2 x pro Woche (ROSS und SELAWRY 1965/1966, REED et al. 1967, EAGAN et al. 1973)
- alle 4 Tage (SELAWRY 1965, FESANI und BOPPIO 1966 zit. nach SELAWRY 1972)
- 1 x pro Woche (BONADONNA et al. 1969 zit. nach SELAWRY et al. 1972)
- alle 2-3 Wochen (CONDIT et al. 1962, ROSS und SELAWRY 1965, HANSEN et al. 1971)

Ganz allgemein zeichnet sich eine Tendenz zu Abständen der einzelnen Infusionsserien von 2 (ROSEN et al. 1974: "...administration of chemotherapy every 2 weeks, if lack of toxicity permitted, was considered optimal.") bis 4 Wochen ab, wobei letzteres Intervall laut PRICE und GOLDIE (1971) zu empfehlen ist, da sich in der so zwischen den Behandlungsterminen verbleibenden Zeit die therapieabhängigen Blutbildveränderungen bei allen Patienten wieder normalisierten ohne erkennbare Begünstigung des Tumorwachstums.

Bei dieser Studie entschloss man sich anfangs zu einer Dosierung von 2 mg Mtx / kg (29 Patienten), die dann generell auf 4 mg / kg als Basismedikation erhöht wurde. Diese Mengen wurden, falls es zur Progression kam, entweder verdoppelt (bis auf 24 mg / kg) oder durch andere Präparate ersetzt. 24 Stunden nach Beginn der Methotrexatinfusionen, die 8-12 Stunden dauerten, wurden mindestens 12 mg Leucovorin verabreicht, die bei Fortbestand leukopenischer Werte (unter 3000 Leukozyten/m^3) bis zur Stabilisierung des Blutbildes gegeben wurden. Dann - d.h. frühestens 48 Stunden nach Beginn der Mtx-infusion - folgten 0,5 mg Thiotepa / kg, ebenfalls intravenös.

Dieses Therapieschema wurde im Rahmen des initialen sechswöchigen Klinikaufenthaltes mehrfach, mit wöchentlichen Abständen, durchgeführt. Anschließend folgten Behandlungszyklen von meist dreitägiger Dauer in ca. vierwöchigen Abständen.



= 2-4(-8-12-24)mg Mtx/kg i.v.

= 3 mg Lcv i.v.

= 0,5 mg Ttp/kg i.v.

3.3.3.2. UNTERSUCHUNGEN VOR, WÄHREND UND NACH DER THERAPIE

Zur Kontrolle und Beurteilung der Effektivität und der Nebenwirkungen dieser Therapie dienten in erster Linie die nachstehenden Untersuchungen:

Klinischer Status

- subjektive Beschwerden, Leistungsfähigkeit etc.
- Gewicht, Temperatur etc.

Röntgenaufnahmen bzw. Szintigramme

- Thorax a.p. + seitlich; unter Umständen Tomogramme
- Skelett bei Verdacht auf Metastasen
- Leber- und Hirnszintigramme

Laboruntersuchungen

- Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Hämoglobinbestimmung
- Leukozytenzählung
- Differentialblutbild
- Thrombozytenbestimmung
- Messung von Kreatinin, Harnsäure und Harnstoff-N
- Messung von alkalischer Phosphatase, Bilirubin, SGOT, SGTP, SLDH, Cholinesterase
- Messung von Serumcalcium, anorganischem Phosphor, Serumeisen und -kupfer
- Messung von Gesamteiweiß

Vor Therapiebeginn lagen bei allen Patienten die Werte von Leukozyten über 4.000/mm³ und für Thrombozyten über 100.000/mm³. Außerdem wurde darauf geachtet, daß die Nierenchemie Normbereichsdaten lieferte (Harnsäure bis 7 mg/100 ml, Kreatinin bis 1,3 mg/100 ml, Harnstoff-N bis 20 mg/100 ml), um eine Kumulation des Methotrexates und der durch die Therapie anfallenden, ausscheidungspflichtigen Substanzen sowie die damit verbundenen Komplikationen (Hyperurikämie, Oligurie etc.) zu vermeiden, wie sie bei vorgeschädigten Nieren auftreten können.

3.3.3.3. TOXIZITÄT

Zu den möglichen Nebenwirkungen des Methotrexates rechnet man nach dem Schriftum (GOLDIE et al. 1972, EAGAN et al. 1973, JAFFE et al. 1973, ROSEN et al. 1974):

- Leukopenie;
- Thrombozytopenie mit Hämorrhagie und Anämie;
- Mukositis, insbesondere Stomatitis (erythematös bis ulzerierend) mit der Gefahr von Sekundärinfektionen (vor allem Soor); am 3. Tag nach Mtx-gabe einsetzend, Maximum am 5. Tag; meist harmlos und nur selten progredient;
- Gastrointestinale Beschwerden: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen etc. (Brechreiz oft durch Anhäufung vermehrt gebildeten Sekretes im Hypopharynx verursacht);
- Hepatotoxische Erscheinungen: Enzymanstieg (AP, CHE, SGOT, SGTP, SLDH) insbesondere vorübergehende Erhöhung der SGOT, zum Teil mit vermehrtem Serum-Bilirubin zwischen dem 1. und 10. Tag;
- Renale Toxizitätserscheinungen bei vorgeschädigten Nieren;
- Pulmonale Auswirkungen: Verstärkte Fibrose und Pneumonie bei simultaner Radiotherapie;

- Dermatologische Auswirkungen:
  generalisierte makulopapuläre bis bullöse Effloreszenzen um den 5. -16. Tag, gemeinsam mit Fieber und Leukopenie;
- EKG-Veränderungen:
  bei Kombination mit Adriamycin dreimal häufiger als bei Kontrollgruppen ohne Mtx;
- Temperaturerhöhungen um 0,5 - 1 ^{o} C 1-3 Tage nach Mtx-infusionen.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die oben genannten Nebenwirkungen nur bei alleiniger Mtx-applikation massiert und mit ernsten Komplikationen verbunden auftreten oder wenn bei der Kombination mit Leucovorin, das im allgemeinen die Toxizität des Mtx stark verringert, hohe Dosierungen des Mtx über einen Zeitraum von mehr als 36 Stunden infundiert werden (GOLDIE et al. 1972). Die Toxizität ist also ganz wesentlich abhängig von der Infusionsdauer des Methotrexates und dem damit verknüpften Zeitpunkt der antagonistischen Citrovorum-Faktorinfusion. So schadeten beispielsweise 7.000 mg Mtx über 48 Stunden appliziert mit anschließender Leucovoringabe mehr beim gleichen Patienten als 20.000 mg, die innerhalb von 24 Stunden infundiert wurden (GOLDIE et al. 1972). Damit ist nach

Berichten verschiedener Autoren SCHWARZENBERG et al. 1968, 1969, DJERASSI et al. 1970, 1972, GOLDIE et al. 1972) eine kontrollierte supraletale Dosierung des Methotrexates durch die 24 Stunden nach Therapiebeginn erfolgende Leucovoringabe möglich.

GOLDIE et al. (1972) fanden dabei heraus, daß

- die ausgeschiedenen Mtx-mengen immer geringer waren als die insgesamt infundierte Menge;
- der Hauptanteil des Medikamentes noch während der Infusionsperiode wieder ausgeschieden wurde;
- der Plasmaspiegel des Mtx rasch innerhalb von 6 Stunden nach Beendigung der Infusionen abfiel und dann während der nächsten 24 Stunden nur noch langsam absank.

3.3.3.3.1. NEBENWIRKUNGEN IN UNSERER STUDIE

Bei den 53 Patienten, deren Krankenblätter für diese Studie retrospektiv ausgewertet wurden, ließen sich an Hand der Laboruntersuchungen folgende den Normbereich verlassende Werte erheben, die toxische Neben-

wirkungen der Therapie zur Ursache haben können:

LEUKOZYTEN	Anzahl der betroffenen Patienten
3-4.000/mm³	17
2-3.000/mm³	14
1-2.000/mm³	3
1.000/mm³	2
	36

Dabei kam es in keinem der Fälle zu ernsthaften Infektionen. Bei Werten unter 2.000/mm³ wurde die zytostatische Therapie zu Gunsten fortgesetzter Leucovoringaben bis zur Normalisierung der Werte unterbrochen. Bei den Patienten mit geringeren leukopenischen Werten reichte das vierwöchige therapiefreie Intervall zur Erholung des hämatopoetischen Systemes aus. Auch der Vergleich von Messungen, die die Zahl der Leukozyten und Thrombozyten am 1. (vor Therapiebeginn) und 3. Behandlungstag bestimmten, zeigte keinen signifikanten Abfall der

Leukozyten innerhalb dieses Zeitraumes (durchschnittliche Abnahme: 220/mm³).

THROMBOZYTEN	Anzahl der betroffenen Patienten
125-150.000	13
100-125.000	13
75-100.000	8
75.000	3
	37

Auch der in Einzelfällen beobachtete Thrombozytensturz hatte keine schwerwiegenden Komplikationen zur Folge (Hämorrhagien etc.). Die diesbezüglichen Messungen am 1. und 3. Tag ergaben ebenfalls keine signifikanten Verringerungen im Durchschnitt aller Werte (2.000/mm³).

HÄMOGLOBINGEHALT	Anzahl der betroffenen Patienten
Abnahme unter der Therapie	
um mehr als 2g/100 ml	15
um mehr als 3g/100 ml	6
um mehr als 4g/100 ml	6
um mehr als 5g/100 ml	5
	32

	Anzahl der betroffenen Patienten
HARNSÄURE über 7 mg/100 ml	11
KREATININ über 1,3 mg/100 ml	7
HARNSTOFF-N über 20 mg/100 ml	11
ALK. PHOSPHATASE über 48 mE/ml bzw. 170 mE/ml	20
CHOLINESTERASE über 3.800 mE/ml	4
SGOT über 21 mE/ml	26
SGTP über 33 mE/ml	21
NAUSEA:	7
ERBRECHEN:	3
DIARRHOE:	2
STOMATITIS (+ Soorinf.):	1
HAARAUSFALL (reversibel):	1

Insgesamt trat kein Fall lebensbedrohender Toxizitätserscheinungen auf. Die Blutbildveränderungen standen im Vordergrund, sie bedurften jedoch nur in 5 Fällen einer

Therapieunterbrechung. In 17 Fällen wurden zusätzliche Leucovorindosen verabreicht und in 8 Fällen mußten Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden.

Zusammenfassend bestätigen die beobachteten Nebenwirkungen in Häufigkeit und Ausprägung die bisherigen, weitgehend positiven Angaben, die in der Literatur über die Kombination von Methotrexat und Leucovorin gemacht werden. Sie zeigen darüber hinaus, daß die zusätzliche Kombination mit Thiotepa und hochdosierter Röntgenbestrahlung keine schwerwiegenden Komplikationen bei diesem Patientengut hervorrief, sondern durchaus - wie in einzelnen Fällen geschehen - weitere Dosissteigerungen des Methotrexat zuläßt.

3.3.3.4. VERÄNDERUNGEN UNTER DER THERAPIE IN BEZUG AUF SUBJEKTIVE SYMPTOME

Am häufigsten wurde als tumorkorreliertes Symptom die Luftnot genannt: 35 Patienten hatten unter ihr zu leiden, davon waren

13 Patienten ständig beeinträchtigt,

12 Patienten wurden während der Therapie davon befreit,

6 Patienten erlebten eine zeitweise Verbesserung,

4 Patienten wurden erst unter der Therapie dyspnoisch.

Schmerzen wurden von 27 Patienten angegeben, während die restlichen 26, vom präfinalen Stadium abgesehen, relativ schmerzfrei die Therapie durchlebten. Unter den Schmerzfällen kam es

- zum Verschwinden bestehender Schmerzen bei 20 Patienten,
- (darunter traten Rückfälle auf bei 5 Patienten),
- zur Verschlimmerung bestehender Schmerzen bei 4 Patienten,
- zu Schmerzen bei vorheriger Schmerzfreiheit bei 3 Patienten.

Nur selten wurden in der Schlußphase heftige, die Anwendung starker Analgetika (Opiate) erfordernde Schmerzattacken registriert.

3.3.3.5. OBJEKTIVE THERAPEUTISCHE WIRKUNG

Als ein objektiver Parameter für die Beeinflussung des Tumorgeschehens durch die Therapie können die Gewichtsveränderungen betrachtet werden. Bei unseren Patienten ließ sich folgendes erheben:

- Gewichtszunahme bei 28 Personen
- keine wesentlichen Änderungen bei 7 Personen
- Gewichtsverlust bei 18 Personen.

Weiterhin wurde zur Beurteilung der objetiven therapeutischen Wirkung - wo immer es möglich war - die durchschnittliche Tumorgröße als Produkt der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser der Tumorverschattung auf dem Röntgenbild bestimmt. Waren die Grenzen des Tumors nicht eindeutig bestimmbar bzw. fehlten vergleichbare Aufnahmen, so wurden die vorhandenen Aufnahmen (unter Hinzuziehung evtl. verfügbarer Schichtaufnahmen) nur auf das Eintreten einer deutlichen (mehr als 25% des ursprünglichen Volumens betragenden) Progression hin überprüft.

Falls bis zu 4 Wochen nach Therapiebeginn eine solche Progression zu erkennen war, wurden die betreffenden Fälle als Therapieversager (Gruppe I) eingestuft. Alle anderen

mit nicht exakt meßbarer oder zu geringer (weniger als 25% betragender) Remission sowie die stationär bleibenden Fälle, bilden die Gruppe der sog. "No-Change-Patienten" (Gruppe II). Zu einer dritten Gruppe schließlich werden die Patienten zusammengefaßt, bei denen ein Therapieerfolg von mindestens 25%-iger Tumorrückbildung zu verzeichnen ist: die "Responders" (Gruppe III).

Bei allen Patienten wurde die Überlebenszeit seit dem Auftreten erster vermutlich tumorkorrelierter Symptome ($\bar{U}$ Z_s), seit dem Erstellen der klinischen Diagnose bzw. des begründeten Karzinomverdachtes ($\bar{U}$ Z_d) und seit Beginn der speziellen zytostatischen Therapie ($\bar{U}$ Z_t) ermittelt. Beide Daten (Größenverhalten und Überlebenszeit) haben jedoch nur begrenzten Aussagewert: Einerseits ist die Auswertung von Röntgenaufnahme noch zu ungenau (vgl. MARTZ 1968) und zum anderen ist die Überlebenszeit nur bei sehr großen, möglichst homogenen Patientengruppen aussagekräftig (vgl. KARRER et al. 1971). Allerdings erlaubt der durch die schlechte Prognose des Bronchialkarzinoms bedingte kurze Krankheitsverlauf eine Orientierung über den Therapieeffekt unter Benutzung der Überlebenszeit. Dennoch "steht der Eintritt des Todes...

nur bedingt und in sehr wechselndem Ausmaß in Beziehung zum Tumorwachstum" (MARTZ 1968).

Unter diesen Gesichtspunkten müssen die nun folgenden Ergebnisse der Studie gesehen werden, die auf Grund der eben genannten Kriterien die Patienten je nach Therapieerfolg drei Kategorien zuordnet:

- GRUPPE I : "Therapieversager", insgesamt 8 Patienten;
- GRUPPE II : "No-Change-Patienten", insgesamt 29 Patienten;
- GRUPPE III: "Responder", insgesamt 16 Patienten;

In dieser Gruppe wurde zusätzlich die Remissionsdauer bestimmt nach der Zeitspanne, die zwischen Regressionsbeginn und erneutem Wachstum um mehr als 25% der erreichten Tumorrückbildung und/oder dem Auftreten neuer Tumorherde bzw. Fernmetastasen liegt.

Folgende mittlere Überlebenszeiten (in Tagen) konnten für die einzelnen Gruppen erhoben werden bei 5 am 15.3.1976 noch lebenden Patienten der Gruppe III.

GRUPPE	Ø Z_s	Ø Z_d	Ø Z_t	REM.-DAUER	ZEIT zwischen SYMPT.u. DIAG.	ZEIT zwischen DIAG. u. THERAPIE
I	Ø 292 (166-424)	199 (73-393)	106 (56-183)	-	93	93
II	Ø 470 (198-968)	346 (100-956)	316 (86-934)	-	126	30
III	Ø 701+ (317-1200)	602+ (225-1169)	521+ (206-980)	344+ (47-897)	99+	81+
	Ø 575++ (317-889)	451++ (225-821)	374++ (206-725)	170++ (47-374)	124++	77++
TOTAL	Ø 513+ (166-1200)	401+ (73-1169)	346+ (56-980)	-	112+	55+
	Ø 464++ (98-889)	345++ (73-821)	294++ (56-725)		119++	51++

\+ = einschließlich noch lebender Patienten

++ = ohne die noch lebenden Patienten

Das Ausmaß der in den 16 Fällen (Remissionsrate 30%) erzielten Remissionen betrug:

25 - 50% - 5 Patienten
50 - 75% - 8 Patienten
75 -100% - 3 Patienten

Was die Lebensqualität der Patienten anbetrifft, über die die rein metrische Überlebenszeit nichts aussagen kann, so wurde bereits in

Punkt 3.3.3.4. darauf hingewiesen, daß es nur in Einzelfällen zu Verschlechterungen des subjektiven Befindens unter der Therapie kam. Eine Reihe der Patienten konnte zwischen den Behandlungsserien einen Kuraufenthalt unternehmen. Selbst im präfinalen Stadium kam es nur selten trotz Metastasen zur entsprechenden Symptomatik wie auch die Anwendung von Opiaten in der Schlußphase höchst selten erforderlich war.

3.3.3.6. VERGLEICH DER ERZIELTEN ERGEBNISSE MIT ANGABEN AUS DER LITERATUR

Schlüsselt man die registrierten mittleren Überlebenszeiten seit Therapiebeginn ($\bar{U}Z_t$) weiter auf, so kommt man zu folgenden Ergebnissen:

- über 6 Monate nach Therapiebeginn lebten noch 39 Patienten (73,6%);
- über 12 Monate nach Therapiebeginn lebten noch 15 Patienten (28,3%);
- über 18 Monate nach Therapiebeginn lebten noch 11 Patienten (20,8%).

PETERS ermittelte 1975 für 234 bestrahlte und z.T. (60) operierte Patienten die nachstehenden Werte:

- 6 Monate: 123 Patienten (52,5%)
- 12 Monate: 63 Patienten (26,9%)
- 18 Monate: 39 Patienten (16,6%).

Auch WILLNER und SCHMIDT-HERMES (1970) gelangten bei 53 bestrahlten Patienten zu ähnlichen Resultaten:

- 6 Monate: 25 Patienten (47%)
- 12 Monate: 14 Patienten (26,3%)
- 18 Monate: 3 Patienten (3,6%).

Bei diesen Autoren findet sich darüber hinaus die folgende Aufstellung über den Prozentsatz der ein Jahr überlebenden Patienten, wie er von anderen Autoren verzeichnet wurde:

JAHR	AUTOR	PROZENTSATZ
1961	Frischbier und Kuttig	42,6%
1961	Schmitz-Dräger et al.	34,0%
1962	Kuttig et al.	31,9%
1963	Eichhorn und Siracka	35,0%
1965	Mustakallio	25,0%
1965	Beling und Einhorn	22,0%
1965	Bauer et al.	39,0%
1965	Viereck et al.	20,0%
1966	De Jong und Renner	25,5%
1966	Viereck und Bonde	22,0%
1967	Franke, Hauk und Stephan	24,3%

JAHR	AUTOR	PROZENTSATZ
1967	Schnepper und Vielberg	34,2%
1968	Bublitz und Labitzke	20-30,0%
1968	Roswit et al.	18,2%
1969	Fernholz und Müller	30,1%
1970	Willner und Schmidt-Hermes	34,4%

Sieht man von den Extremwerten (42,6 / 18,2) ab, so bewegen sich alle Ergebnisse ziemlich einheitlich zwischen 20 und 35 Prozent, mit einem Häufigkeitsmaximum bei 25,4% (vgl. unser Ergebnis: 26,9%).

Die durchschnittliche Überlebenszeit seit Therapiebeginn beträgt in unserer Studie 11,5 bzw. (ohne die noch lebenden Patienten) 9,8 Monate. PETERS (1975) fand nahezu die gleichen Werte (vgl. 2.1.):11,1 bzw. 9,7 Monate.

Andere Angaben aus der Literatur über die Radiotherapie des Lungenkarzinoms finden sich bei

BRÜNNER (1968) - 4,4 Monate
BAUER et al. (1965) - 6,9 Monate
BUBLITZ u. LABITZKE (1968) - 7,5 Monate
FERNHOLZ u. MÜLLER (1969) - 9,3 Monate .

SELAWRY et al. (ECOG-STUDIE 1972) kamen bei ihren Untersuchungen über verschieden dosierte Methotrexatgabe im Vergleich mit einer Placebo-Gruppe zu folgenden mittleren Überlebenszeiten (vgl. 2.2.2.):

- bei "hochdosierter" Mtx-gabe (0,6mg/kg) : 3,5 Monate
- bei "niedrigdosierter Mtx-gabe (0,2mg/kg) : 3,7 Monate
- bei Placebogabe : 2,6 Monate.

Andere Zahlen aus der Literatur über die chemotherapeutische Behandlung des Lungenkarzinoms stammen von:

FREOUR et al.	-	3-8,5 Monate
GENEVRIER et al.	-	10,5 Monate
MANNES	-	6,5 Monate
MIGUERES et al.	-	7,0 Monate
MOLINA et al.	-	6,5 Monate

(alle nach TURIAF u. CHALBOT zit. nach DOLD und ENGEL 1970).

Für Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie werden folgende mittlere Überlebenszeiten angegeben:

HALL et al. (1967)	-	6,2 Monate
GOLLIN et al. (1967)	-	4-9,9 Monate

(beide zit. nach KENIS 1972)

RODRIGUEZ et al. (1971	-	15,9 Monate
EAGAN et al. (1974, beim kleinzell. Ca.)	-	9,5 Monate.

Die abschließenden Tabellen (Seite 81 ff) sollen einen Überblick über die unterschiedlichen Überlebensraten in dieser Studie liefern.

4. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl das Studium der Literatur wie die in dieser Studie verarbeiteten klinischen Erfahrungen bei 53 Patienten mit inoperablen Lungenkarzinomen unterstreichen die Bedeutung der folgenden Punkte:

- Um zu einer effektiven systematischen Chemotherapie des primär inoperablen Lungenkarzinoms zu gelangen, sollten in interdisziplinärer bzw. multiinstitutioneller Zusammenarbeit umfangreiche prospektive, randomisierte Studien durchgeführt werden.
- Die erfaßte Patientenzahl sollte zur Erlangung signifikanter Ergebnisse möglichst hoch sein, die Auswahl der Patienten einer strengen Stratifikation unterliegen.
- Eine Standardisierung ist erforderlich, um zu vergleichbaren Ergebnissen auf der Basis reproduzierbarer Meßwerte zu gelangen (vgl. KUTTIG et al. 1974).
- Darauf aufbauen sollte eine computergerechte Dokumentation, die gleichermaßen prognoserelevante Faktoren wie therapiebezogene Daten umfaßt und verarbeitet. An Hand vor Studienbeginn festgelegter Erfolgskriterien kann mittels dieser prospektiven Dokumentation eine permanente Kontrolle der Therapie vorgenommen und Entscheidungskriterien für zukünftige Maßnahmen gewonnen werden (vgl. MARTZ 1968, GALL 1971, KUTTIG et al. 1974, ILLIGER u. MARTZ 1974).

- Die Dauer der Studien sollte ausreichend lange sein, um - eventuell durch posttherapeutische Kontrollen - auch die für verläßliche Resultate wichtigen Spätfolgen mitzuerfassen. Doch muß berücksichtigt werden, daß sowohl der Enthusiasmus der Beteiligten nachläßt und sich mit der Zeit Vorurteile einstellen können (sog. "chronology bias", FEINSTEIN zit. nach STAQUET 1972), als auch der fortschreitenden Entwicklung von Diagnostik und Therapie Rechnung getragen werden muß.
- Eine Zentralisation von Spezialisten in onkologischen Zentren sowie interdisziplinären Gemeinschaftssprechstunden sollte zur optimalen Verwirklichung dieser Grundsätze angestrebt werden.

Angesichts dieser organisatorischen wie methodischen Anforderungen müssen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit Zurückhaltung gewertet werden. Sie befaßte sich retrospektiv mit den Frühergebnissen, die bei 53 Patienten mit inoperablen Lungenkarzinomen durch mittelhochdosierte Methotrexatgabe mit antagonistischer Leucovorinanwendung und in Verbindung mit Thiotepa und Bestrahlung erzielt wurden.

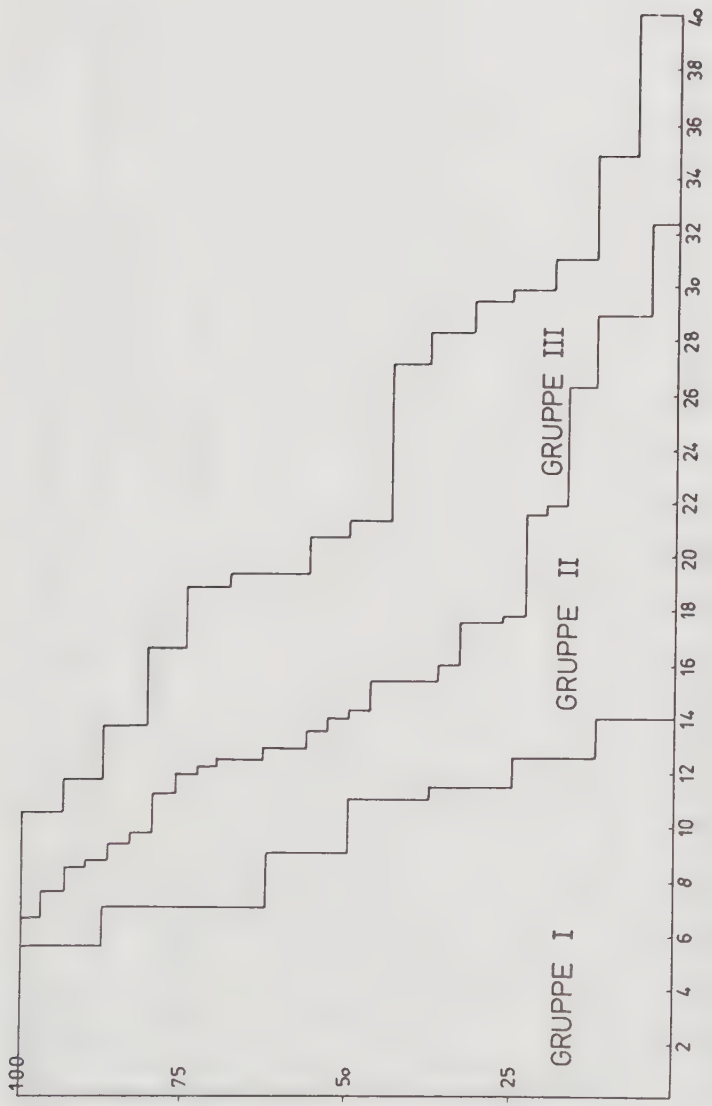
Bei einer Mißerfolgsrate von 15,1%, entsprechend 8 Patienten, die unbeeinflußt progredient blieben, konnte ein Prozentsatz von 54,7% stationär bzw. gering regredienter Fälle (= 29 Patienten) und eine Remissionsrate von 30,2% (= 16 Patienten) festgestellt werden. Die mittlere Überlebenszeit bewegt sich mit 11,5 bzw. - abzüglich der 5 am 15.3.1976 noch lebenden Patienten - 9,8 Monaten im oberen Bereich der in der Literatur gemachten Angaben.

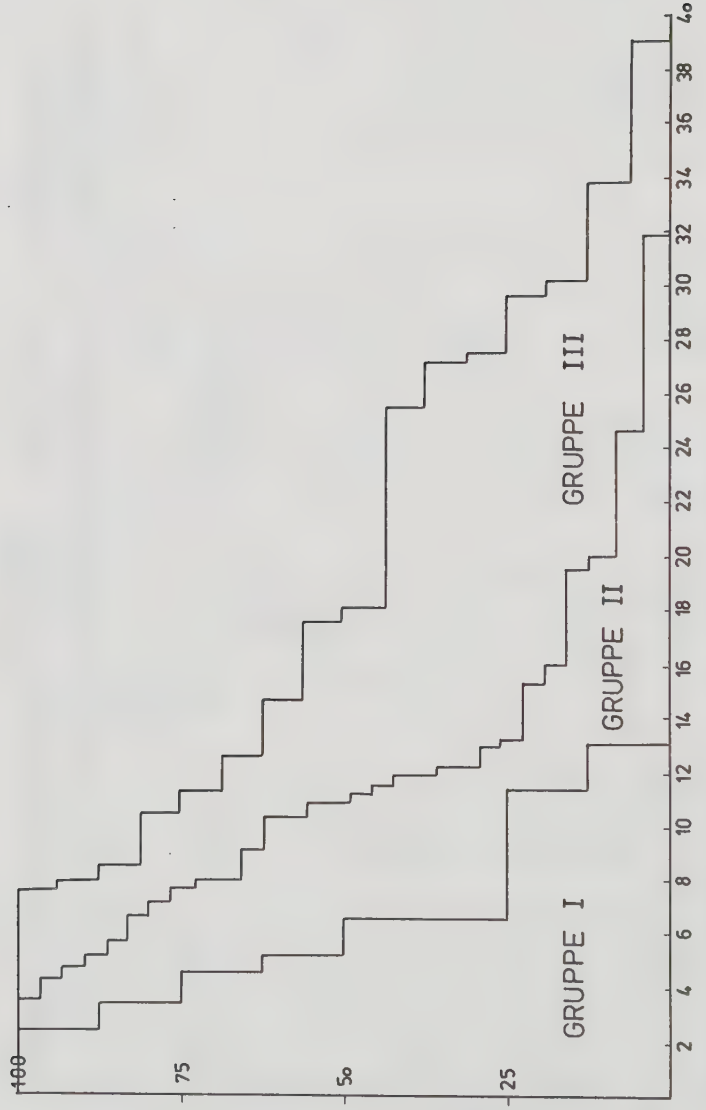
Eine signifikante Besserung der Heilungsaussichten konnte jedoch mit der untersuchten Therapie nicht erreicht werden. Solange aber die Möglichkeit einer nur symptomatischen Therapie des inoperablen Lungenkarzinoms weiter bestehen

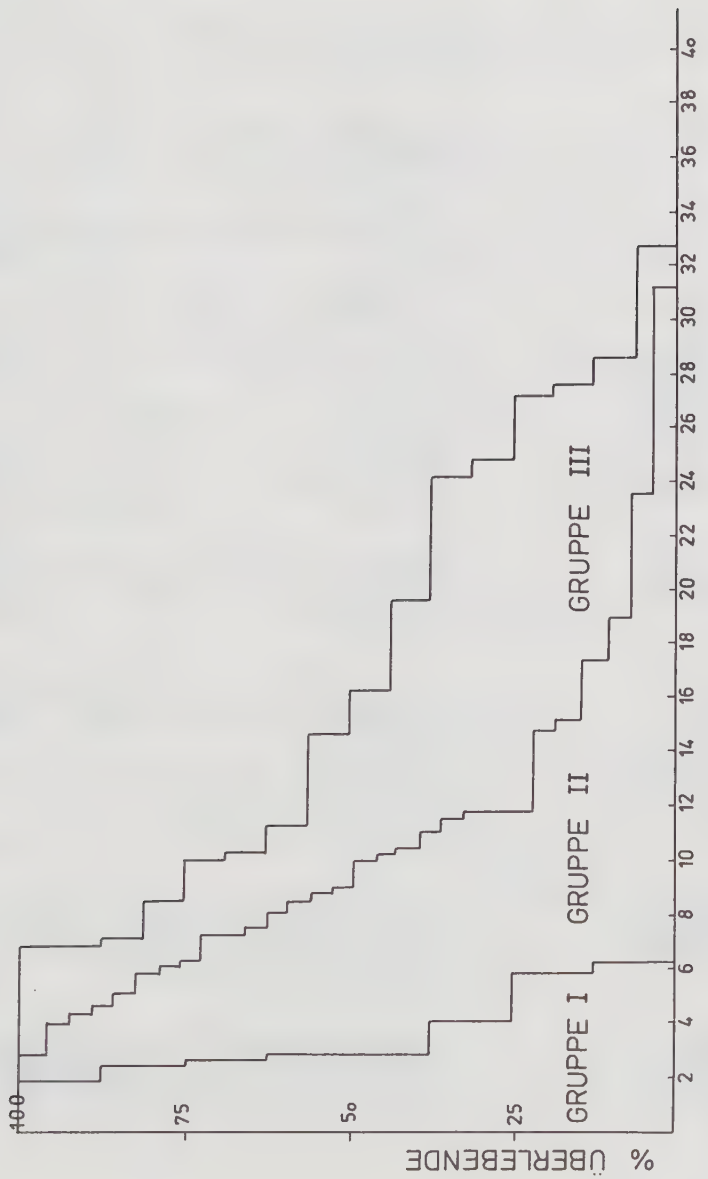
bleibt, wird man sich primär auf das Wiederherstellen und Sichern der Funktion, die Erleichterung tumorbedingter Beschwerden und die Ausdehnung einer nutzbaren Überlebenszeit konzentrieren müssen. In diesem Zusammenhang kann das erörterte Therapieschema als ein Beitrag zur Optimierung der palliativen internistischen Tumortherapie betrachtet werden, denn

- die subjektiven wie objektiven Ergebnisse lassen vielfach eine Verbesserung des Allgemeinzustandes durch die Therapie erkennen, in Einzelfällen lassen sie auch eine Lebensverlängerung - unter lebenswerten Verhältnissen - vermuten;
- die mit 16 Fällen dokumentierten Remissionen, die in Einzelfällen ein beträchtliches Ausmaß erreichten, belegen die tumorzide Aktivität der ergriffenen Maßnahmen;
- die Verträglichkeit des Methotrexates war trotz supraletaler Dosierung gut, womit die wirksame Kontrolle der Mtx-bedingten Nebenwirkungen ohne Einschränkung des tumoriden Effektes durch die Anwendung des Antidots Leucovorin bestätigt werden konnte;
- nur in wenigen Fällen (5) mußte auf Grund ernsthafter leukopenischer Reaktionen die Therapie unterbrochen und der Patient stationär behandelt werden.

Daraus ergibt sich, daß die kombinierte, hochdosierte Intervalltherapie des inoperablen Lungenkarzinoms mit Methotrexat und Leucovorin auch im Verein mit Röntgenbestrahlung und evtl. Thiotepagabe bei sorgfältiger Indikationstellung empfohlen werden kann. Darüber hinaus sollte die Möglichkeit weiterer Dosissteigerungen des Methotrexates zur Wirksamkeitssteigerung in Erwägung gezogen werden.


% ÜBERLEBENDE
100
75
50
25
GRUPPE I
GRUPPE II
GRUPPE III
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40
MONATE NACH DEM AUFTRETEN ERSTER, VERMUTLICH TUMORBEDINGTER SYMPTOME' (ÜZs)


% ÜBERLEBENDE
100
75
50
25
GRUPPE I
GRUPPE II
GRUPPE III
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40
MONATE NACH ERSTELLEN DER DIAGNOSE (ÜZ$_d$)


% ÜBERLEBENDE
100
75
50
25
GRUPPE I
GRUPPE II
GRUPPE III
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40
MONATE NACH THERAPIEBEGINN

Literaturverzeichnis

ADELBERGER, L. — Die Chemotherapie bei malignen Tumoren des Brustraumes. Med. Welt (Stuttgart) 18:2296, (1967)

BAUER, K.H. — Das Krebsproblem. 2. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963)

BERTINO, J.R., MUENNEKENS, F.M., GABRIO, B.W. (zit.n. HARRAP 1972) — Increased activity of leucocyte dihydrofolic reductase in amethopterin treated patients. Clin. Res. 9:103, (1961)

BERTINO, J.R., DONOHNE, D.R., GABRIO, B.W., et al. (zit.n. SELAWRY et al. 1972) — Increased level of dihydrofolic reductase in leucocytes treated with amethopterin. Nature 193:140 (1962)

BERTINO, J.R., FISCHER, G.A. (zit.n. GOLDIE et al. 1972) — Techniques for study of resistance to folic acid antagonists. Meth. Red. Res. 10:297, (1964)

BEUMER, H.M. — Chemotherapie des Bronchialkrebses, Monotherapie und Kombinationstherapie. Med. Klinik 63, 17:686-689 (1968)

BLAKELEY, R.L. — In "The biochemistry of folic acid and related Pteridines" p. 464. Frontiers of Biology 13. North Holland, Amsterdam, London (1969)

BLUMENTHAL, G., GREENBERG, D.M. (zit.n. SELAWRY et al. 1972) — Evidence for two molecular species of dihydrofolate reductase in amethopterin resistant and sensitive cells of the mouse leukaemia 4946. Oncology 24:223, (1970)

BONADONNA, G., CUNSOLO, A., DELABO, G.M. et al. (zit.n. SELAWRY et al. 1972) — Sperimentazione clinica con alte dosi intermittenti di methotrexate nel carcinoma polmonare avanzato. Tumori 55:387-402, (1969)

BROOKES, P., LAWLEY, P.O.
The Reaction of Mono- and Di-Functional Alkylating Agents with Nucleic Acids
Biochemic. J. 80 : 496 (1961)

BRUNNER, K.W.
Fortschritte in der medikamentösen Krebsbehandlung
Med. Klinik 63, 17:662ff. (1968)

BRUNNER, K.W., MARTHALER, T., MÜLLER, W.
Unfavourable effects of long-term adjuvant chemotherapy with endoxan in radically operative bronchogenic carcinoma
Europ. J. Cancer 7:285, (1971)

BUBLITZ, G., LABITZKE, R.
Zur Behandlung des Bronchialkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Röntgen- und Telekobalttherapie
Strahlentherapie 135:513-523 (1968)

CARBONNE, P.P., FEINSTEIN, A.R. et al. (zit.n. EAGAN et al. 1973)
Lung cancer: Perspectives and prospects
Ann. Intern. Med. 73:10024, (1970)

CARR, D.T. et al. (zit.n. KENIS 72, DOLD 70)
Radiotherapy plus 5-Fu compared to radiotherapy alone for a respectable bronchogenic carcinoma
10th Intern. Cancer Congress Houston (1970)

CARTER, S.K.
Study Design Principles for the clinical evaluation of new drugs as developed by the chemotherapy programme of the National Cancer Institute
In: The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy 242-291
Staquet, M. (Hrsg.) (1972)
Editions scientifiques européennes Brüssel
New Drugs on the horizon in bronchogenic carcinoma
Cancer Nr. 5 30:1402-1409, (1972a)

COLE, W.H., PACKARD, D., SOUTHWICK, H.W. (zit.n. KENIS 72)
Carcinoma of the colon with special reference to prevention of recurrence
J.A.M.A. 155:1549, (1954)

CONDIT, P.T., SHNIDER, B.I. et al.
Studies on the folic acid vitamins. VII. The effects of large doses of amethopterin in patients with cancer
Cancer Res., 22:706-712, (1962)

COY, P. (zit.n. KENIS 1972)
A randomized study of irradiation and vinblastine in lung cancer
Cancer 26:803 (1970)

DJERASSI, I.,
Methotrexate infusions and intensive supportive care in the management of children with acute lymphocytic leukaemia. Follow report.
Cancer Res. 27:2561-2564 (1967)

DJERASSI, I., ROMINGER, C.J., KEIN, J. et al.
Methotrexate-Citrovorum in patients with lung cancer
Proc. Ann. Assoc. Cancer Res. 11:21, (1970)

DJERASSI, I., ROMINGER, J., KEIN, J.S. et al.
Phase I study of high doses of Methotrexate with citrovorum factor in patients with lung cancer
Cancer 30 1:22-30, (1972)

DOLD, U., ENGEL, J.
Die cytostatische Chemotherapie des Bronchialcarcinoms
Internist 11. Jg. 9:343-349 (1970)

DOLD, U.
Die zytostatische Therapie des Bronchialkarzinoms
Dtsch. med. Wschr. 97:618-619, (1972)

Mc DONALD, G.O., LIVINGSTON, C., BOYLES, C.F. and COLE, W.H. (zit.n. KENIS 1972)
Prophylactic triethylenethiophosphoramide (Thio-TEPA)
Ann. Surg. 145:624, (1955)

DURRANT, K.R., ELLIS, F. et al. (zit.n. KENIS; zit.n. VOGT-MOYKOPF)
Comparison of treatment policies in inoperable bronchial carcinoma
Lancet 1:715, (1971)

EAGAN, R.T., MAURER, L.M., TULLOH, M. et al.
Combination Chemotherapy and radiation therapy in small cell carcinoma of the lung
Cancer Phil. 32 Nr. 2:371-379,(1973)

EAGAN, R.T., MAURER, L.M., TULLOH, M. et al.
Small cell Carcinoma of the lung Staging, paraneoplastic snydromes treatment and survival
Cancer 33, Nr. 2:527-532, (1974)

ENGELL, H.C.
(zit.n. KENIS 1972)
Cancer cells in the circulating blood. Clinical study of the occurrence of cancer cells in peripheral blood draining the tumor area at operation.
Acta Chir. Scand. 201:1 (1955)

FARBER, S., DIAMOND, L.K., MERCER, R.D. et al.
(zit.n. HARRAP 1972)
Temporary remissions in acute leukaemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin)
New Engl. J. Med. 238:787, (1948)

FERNHOLZ, H.-J., MÜLLER, G.
Ergebnisse und Komplikationen der Telekobalttherapie beim Bronchialkarzinom.
Strahlentherapie 121:381-392 (1969)

FESANI, F., BOPPIO, P.
(zit.n. SELAWRY et al. 1972)
L'infusioni di methotrexate nel trattamento delle neoplasi inoperabli del polmone
(Mtx-infusion als Therapie des inop. Lu.karzinoms)
Minerva Chir., 21:995-1000 (1966)

FISCHER, G.A.
(zit.n. HARRAP 1972)
Increased levels of folic acid reductase as a mechanism of resistance to amethopterin in leukaemic cells
Biochem. Pharm. 7:75 (1961)

(zit.n. HARRAP 1972)
Defective transport of amethopterin (methotrexate) as a mechanism of resistance to antimetabolite in L 5178 Y leukaemic cells
Biochem. Pharm. 11:1233 (1962)

(zit.n. GOLDIE et al. 1972)
Amethopterin-nutritional resistance. Characteristics of leucaemic clones
Cancer Res. 19:372 (1959)

GALL, M.W.
Computer verändern die Medizin
3. Auflage (1971)
Fischer Frankfurt/M.

GOLDIE, J.,
PRICE, L.A.,
HARRAP, K.R.
Methotrexate Toxicity: Correlation with duration of administration, plasma levels, dose and toxicity
Europ. J. Cancer 8:409-414, (1972)
Pergamon Press, Oxford

GOLLIN, F.F.,
ANSFIELD, F.J.,
VERMUND, H.
(zit.n. KENIS 1972)
Clinical studies of combined chemotherapy and irradiation in inoperable bronchogenic carcinoma
Amer. J. Roentgen 92:22 (1964)

Continued studies of combined chemotherapy and irradiation in inoperable bronchogenic carcinoma
Cancer Chemoth. Rep. 51:189 (1967)

GROUPE COOPERATEUR THERAPEUTIQUES SUR LES CANCERS BRONCHOPULMONAIRES (O.E.R.T.C.)
Résultats d'un essai thérapeutique clinique sur une association radiothérapie et chimiothérapie dans les cancers bronchopulmonaires.
Europ. J. Cancer 4:437 (1968)

HAHN, G.M.
(zit.n. VAN PUTTEN 1972)
The application of age response functions to the optimization of treatment schedules
Cell Tissue Kinet. 4:279 (1971)

HALL, T.C. et al.
(zit.n. KENIS 1972)
A clinical pharmacology study of chemotherapy and x-ray therapy in lung cancer
Amer. J. Med. 43:186 (1967)

HANSEN, H.H.,
SELAWRY, O.S.,
HOLLAND, J.F. et al.
The variability of individual tolerance to methotrexate in cancer patients
Brit. J. Cancer 25:298-305 (1971)

HANSEN, H.H.,
MUGGIA, F.M. et al.
Intensive combined chemotherapy and radiotherapy in patients with non-resectable bronchogenic carcinoma
Cancer 30:, 2:315-324 (1972)

HARDING, N.G.L.,
MARTELLI, M.F.,
HUENNEKENS, F.M.
(zit.n. HARRAP 1972)
Amethopterin-induced changes in the multiple forms of dihydrofolate reductase from L1210 cells
Arch. Biochem. Biophys. 137:295 (1970)

HARRAP, K.R.
Pharmacological disposition of anti-cancer agents
In: The design of clinical trials in Cancer Therapy
Editions Scientifiques Européennes
S. 292-335
Brüssel (1972)

HARRAP, K.R., GOLDIE, J., FURNESS, M.E.
Methotrexate resistance in tumour cells in vitro
Congr. of Europ. Ass. Cancer Research
Brüssel (1970)

HEINZEL, F.
(zit.n. HÖRZELER 1972)
Die Radiotherapie der Bronchialkarzinome
In: Aktuelles aus Diagnostik und Therapie der Lungenerkrankungen
Karger Basel, New York (1965)

HIGGINS, G.A., SERLIN, O., HUGHES, R.W.
(zit.n. KENIS 1972)
The Veterans Administration Surgical Adjuvant Group-interim report
Cancer Chemoth. Rep. 16:141 (1962)

HIGGINS, G.A., WHITE, G.E.
(zit.n. KENIS 1972)
Adjuvant chemotherapy and cancer surgery
Surg. Ann. 305: (1969)

HOLSTI, L.B., VUORINEN, P.
Radiation and reaction in lung after continuous and Split-Course Megavoltage Radiotherapy of Bronchial Carcinoma
In: HOLT, WHITEHOUSE, LATOURETTE
Year Book of Radiologie (1969)
S. 307-309

HOPPE, R.
Lungenkrebsdiagnostik durch die bronchologischen Untersuchungsstellen im Lande Nordrhein-Westfalen
(15 000 Fälle)
MD-GBK 6:3-34 (1974)

HOSLEY, H.F. et al.
(zit.n. KENIS 1972)
Combined radiation-chemotherapy for bronchogenic carcinom-pilotstudy
Cancer Chemoth. Rep. 16:467 (1972)

HOST, H.
Cyclophosphamide (NSC-26271) as Adjuvant to Radiotherapy in the treatment of unresectable Bronchogenic Carcinoma
Cancer Chemother. Rep. Part 3, vol. 4
2:161-164 (1973)

HRYNIUK, W.M.
Purineless death as a link between growth rate and cytotoxicity by methotrexate
Cancer Res. 32:1506-1511 (1972)

HÜRZELER, D.
Das Bronchuskarzinom aus der Sicht des Bronchologen
Verlag Hans Huber Bern-Stuttgart-Wien (1972)

HUGHES, F.A. et al. (zit.n. KENIS 1972)
Present status of surgical adjuvant lung cancer chemotherapy
J.A.M.A. 196:343 (1966)

ICHIKAWA, T. (zit.n. CARTER 1972a)
The clinical effect of bleomycin against squamous cell carcinoma and further developments
Progr. Antimicr. Anticancer Chemoth. 2:288-290 (1970)

ILLIGER, H.J., MARTZ, G.
Grundsätze der internistischen Tumortherapie
Deutsches Ärztebl. - Ärztl. Mittlg.71 42:3005-3010 (1974)

ISRAEL, L. et al. (zit.n. SIGHART at al. 1972)
J. frç. méd.chir.thorac. 19:17 (1965)

ISRAEL, L., DELOBEL, J. et al.
Modalités et résultats des associations cytostatiques dans 218 cas de cancers avancés
5.International Congress of Chemotherapie
Wien, Proceedings II/2 (1967)

ISRAEL, L., REBOUL, R. (zit.n.BEUMER 1968)
Press méd. 73:701 (1965a)

JACKSON, W., CATHIE, I.A.B. (zit.n. GOLDIE et al. 1972)
The inactivation of folic acid antagonists by normal and leukaemic cells
Biochem. Pharmacol. 7:75 (1961)

JAFFE, N., FARBER, S., TRAGGIS, D. et al.
Favourable response of metastatic osteogenic sarcoma to pulse high-dose methotrexate with citrovorum-rescue and radiation therapie
Cancer 31:1367-1373 (1973)

JENNY, H., BUCHBERGER, R.
Krebsarzt 22:318 (1967)

KARRER, K., SIGHART, H., WRBKA, E.
Zur Chemotherapie beim inoperablen Bronchuskarzinom
Praxis der Pneumologie 25, 4:220-230 (1971)

KARRER, K., PRIDUN, N., ZWINTZ, E.
Zur Therapie des Bronchuskarzinoms
Intermittierende hochdosierte Polychemotherapie des Bronchialkarzinoms in Kombination mit Radikaloperation zur Rezidivprophylaxe und bei primär inoperablen Fällen
Fortschr. Med. 91, 2:48-50 (1973)

KATO, Y., FERGUSON, T.B. et al. (zit.n. EAGAN et al. 1974)
Oat cell carcinoma of the lung. A review of 138 cases
Cancer 26:1112-1114 (1970)

KENIS, Y.
Adjuvant chemotherapy
In: STAQUET, M. (Hrsg.)
The Design of Clinical Trials in Cancer Therapie
Editions scientifiques Européennes
S. 359-384,
Brüssel (1972)

KUTTIG, H.
Allgemeine Richtlinien der Strahlentherapie
In: OTT, G., KUTTIG, H., DRINGS, P. (Hrsg.)
Standardisierte Krebsbehandlung
S. 9-12
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-N. York (1974)

LEUTNER, R.
Todesursachen-Statistik für 1970
Ärzt. Praxis 24, 77:3583-3586 (1972)

LÖFFLER, H., SCHULTIS, K.
Die Chemotherapie des Bronchialcarcinoms
Med. Welt 48:2671-2672 (1968)

MAASS, H.
Wirkungsmechanismus alkylierender Zytostatika
Dtsch. med. J. 19:137 (1968)

MARTZ, G.
Grundsätze der internistischen Krebsbehandlung
Med. Klin. 63, 17:683-686 (1968)

MEAD, J.,
VENDITTI, J.,
SCHRECKER et al.
(zit.n. DJERASSI et al. 1972)
The effect of reduced derivates of folic acid on toxicity and anti-leukaemic effect of methotrexate in mice
Biochem. Pharmacol. 12:371-383 (1963)

MITCHELL, M.S.,
WARWA, N.W.,
DECONTI et al
Effectiveness of high-dose infusions of methotrexate followed by leucovorin in carcinoma of the head and neck
Cancer Res. 28:1088-1094 (1968)

NIXON, P.F.,
BERTINO, J.R.
Effective absorption and utilization of oral formyltetrahydrofolate in man
N. E. J. M. 286:175-179 (1972)

NIVINSKAJA, M.
(zit.n. Endoxan-Sammelreferate 13:116)
Beitrag zur Komplextherapie einiger bösartiger Tumoren
Moderne Medizin 2:159-165 (1972)
In: Endoxan-Sammelreferat 13:116 (1972)

OTT, G.,
KUTTIG, H.,
DRINGS, P. (Hrsg.)
Standardisierte Krebsbehandlung
Springer Verlag
Berlin-Heidelberg-New York (1974)

PAVLOV, A.,
PIRAGOV, A. et al.
Results of Combination Treatment of Lung Cancer
Patients: Surgery plus Radiotherapy and Surgery plus Chemotherapy
Cancer Chemoth. Rep. Part 3, Vol. 4, 2:133-135 (1973)

PETERS, W.
Das Schicksal von 234 Fällen mit Bronchialkarzinom
Inaug. Diss. Bonn (1975)

PRICE, L.A.,
GOLDIE, J.H.
Die Therapie mit mehreren Medikamenten bei metastasierten, bösartigen Tumoren (Übersetzung aus dem Englischen)
Brit. Med. Journal 4:336-339 (1971)

VAN PUTTEN, L.M.
The kinetics of cell kill and cell proliferation in relation to curability and malignant disease
In: STAQUET, M. (Hrsg.)
The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy
S. 115-131
Editions Scientifiques Eruopéennes
Brüssel (1972)

VAN PUTTEN, L.M., LELIEVELD, P.
Factors determining cell killing by chemotherapeutic agents in vivo
I Cyclophosphamide
Europ. J. Cancer 6:313 (1970)
II Melphalan, chlorambucil and nitrogen mustard
Europ. J. Cancer 7:11 (1971)

RAUNIO, R., HAKALA, M.T. (zit.n. HARRAP 1972)
Tetrahydrofolate-dependent enzymes in sarcoma 180 cells sensitive and resistant to amethopterin
Biochem. Pharm. 17:1744 (1968)

REED, L.J., MUGGIA, F.M., KLIPSTEIN, F.A., GELLHORN, A.
Intermittent parenteral methotrexate (NSC-740) therapy for carcinoma of the lung
Cancer Chemoth. Rep. 51:475-481(1967)

ROBERTS, D., WODINSKY, J.
On the poor correlation between the inhibition by methotrexate of dihydrofolate reductase and of desoxyribonucleoside incorporation into DNA
Cancer Res. 28:1955 (1968)

RODRIGUEZ, A., SCHATZ, A. et al.
Überleben von 17 Patienten mit inoperablem Bronchialkarzinom nach Behandlung mit "minimalen nützlichen Dosen" von Zytostatika und Bestrahlung (Übersetzung aus dem Spanischen)
Rev. med. Chile 99:560-565 (1971)
In: Endoxan-Sammelreferat 12:117 (1972)

ROSEN, G., SUWANSIRIKUL, S. et al.
High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue and adriamycin in childhood osteogenic sarcoma
Cancer 33:1151-1163 (1974)

ROSS, C.A., SELAWRY, O.S.
Comparison of three dose schedules of methotrexate in lung cancer
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 6:54(1965)

Comparison of doses of intermittent methotrexate in lung cancer
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 1:60(1966)

ROSWITT, B., PATNO, M.E., RAPP, R. et al. (zit.n. HOST 1973)
The survival of patients with inoperable lung cance: a large scale randomized study of radiation therapy versus placebo
Radiology 90:688-697 (1969)

ROTHENBURG, S.P.
Alteration of methotrexate by leukaemic cells loss of affinity for an anion exchange resin
Cancer Res. 29:2047 (1969)

SALZER, G.
(zit.n. SIGHART et al. 1972)
Chirurg 289 (1970)

SALZER, G.
(zit.n. PETERS 1975)
Strahlentherapie 106:96 (1958)

SANDBERG, J.S., GOLDIN, A.
(zit.n. NIXON et al. 1972)
The use of leucovorin orally in normal and leukaemic L1210 mice to prevent the toxicity and gastrointestinal lesions caused by high doses of methotrexate
Cancer Res. 30:1276-1281 (1970)

SCHNEIDER, R.
Kombinationstherapie maligner Tumorerkrankungen mit Zytostatika und ionisierenden Strahlen
Med. Klinik 62, 34:1318 (1967)

SCHWANDT, P., ERHARD, H.
Lokalbehandlung von karzinomatösen Ergüssen mit Triäthylen-Thiophosphoramid (Thiotepa)
Münch. med. Wschr. 108:2535 (1966)

SCHWARZENBERG, L., MATHE, G., HAYAT, M. et al.
Une nouvelle combinaison de methotrexate et d'acide folinique pour le traitement des cancers (Leucémies aiguers et tumeurs solides)
La Presse Médicale 77, 11:385-388 (1969)

Vortrag Deutscher Krebskongress Berlin 10.-12. Okt. (1968)

SCHEURLEN, H., DRINGS, P. et al.
Strahlentherapie des inoperablen Bronchuskarzinoms in Kombination mit einer Endoxanbehandlung
Strahlentherapie 143, 2:154-158 (1972)

SELAWRY, O., KRANT, M., SCOTTO, J. et al. (Eastern Cooperative Oncology Group, Chairman: Dr. Paul P. Carbone)
Methotrexate compared with placebo in lung cancer
1st International Workshop for Therapy of Lung Cancer in Airlie, Virginia
16.-20. Okt. (1972)

The role for chemotherapy in the treatment of lung cancer
Seminars in Oncol. 1:259-272 (1974)

SHAPIRO, D.M., FUGMAN, R. (zit.n. KENIS 1972)
A role for chemotherapy as an adjuvant to surgery
Cancer Res. 17:1098 (1957)

SHIMKIN, M.B., MOORE, G.E. (zit.n. KENIS 1972)
Adjuvant use of chemotherapy in the surgical treatment of cancer
J.A.M.A. 167:1710 (1958)

SIGHART, H., WRBKA, E.
Über die intermittierende Polychemotherapie beim inoperablen Bronchuskarzinom
Wiener Med. Wschr. 33-35:485-489 (1972)

SILVERBERG, E. (zit.n. CARTER 1972)
Cancer statistics 1970
C.A. 20:10 (1970)

SIROTNAK, F.M., KURITA, S., HUTCHISON, D.
On the nature of a transport alteration determining resistance to amethopterin in the L1210 leukaemia
Cancer Res. 28:75 (1968)

SKIPPER, H.E.
Kinetic considerations associated with therapy of solid tumors
In: Proliferation and Spread of Neoplastic Cells
S. 213
The Williams and Willkins Co., Baltimore (1968)

Cancer Chemotherapy is many things
Cancer Res. 31:1173 (1971)

SLACK, N.H. (zit.n. KENIS 1972)
Bronchiogenic carcinoma: nitrogen mustard as a surgical adjuvant and factors influencing survival
Cancer 25:987 (1970)

STAQUET, M. (Hrsg.)
The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy
Editions Scientifiques Européennes Brüssel (1972)

Planning and design of multiinstitutional trials
In: STAQUET, M., a.a.O., S. 405-412 (1972)

SULLIVAN, R.D., MILLER, E., SYKES, M.P.
Antimetabolite-metabolite combination cancer chemotherapy. Effects of intraarterial methotrexate-intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer
Cancer 12, 6:1248-1262 (1959)

SULLIVAN, R.D., MILLER, E., WOOD, A.M. et al.
Continuous infusion cancer chemotherapy in humans - effects of therapy with intraarterial methotrexate plus intermittent intramuscular citrovorum factor
Cancer Chemoth. Rep. 10:39-44, (1960)

SULLIVAN, R.D., MILLER, E., ZUREK, W.Z. et al. (zit.n. SELAWRY et al. 1972)
Reevaluation of methotrexate as an anticancer drug
Surg. Gynecol. Obstet. 125:819-824 ((1967)

TURIAF, J. / HABOT, J. (zit.n. DOLD u. ENGEL 1970)
Poumon 24:133 (1968)

U. I. C. C.
Clinical Oncology
Springer Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York (1973)

UNGEHEUER, E., SCHÖLKE, K. (zit.n. SIGHART et al. 1972)
Die operativen Heilungsaussichten beim frühzeitig erkannten Bronchuskarzinom
24. Österr. Ärztekongress (1970)

VOGT-MOYKOPF, I.
Tumoren von Trachea, Bronchien, Lunge, Pleura und Mediastinum
In: OTT, G., KUTTIG, H., DRINGS, P. (Hrsg.)
Standardisierte Krebsbehandlung
S. 101-109
Springer Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York (1974)

WERKHEISER, W.C. (zit.n. HARRAP 1972)
Specific binding of 4-amino folic acid analogues by folic acid reductase
J. Biol. Chem. 236:888 (1963)

The biochemical cellular and pharmacological action and effects of the folic acid antagonists
Cancer Res. 23:1277 (1963)

WILLNER, B., SCHMIDT-HERMES, H.-J.
Beitrag zu den Frühergebnissen der Telekobaltbestrahlung des Bronchialkarzinoms
Strahlentherapie 139, 6:652-655 (1970)

WOLF, J. (zit.n. SELAWRY et al. 1972)
Controlled studies of the therapy of nonresectable cancer of the lung
Ann. Thor. Surg. 1:25-32 (1965)

WRBKA, E.
Erfahrungen über 3 Jahre Polychemotherapie bei inoperablen Bronchuskarzinomen
Wiener Med. Wschr. 124, 30-32:467-473 (1974)

ZAPLETAL, J.
Klinische Erfahrungen mit der Langzeit-Chemotherapie des bronchogenen Plattenepithelkarzinoms
Cas. Lek. čes. 108:688-690 (1969)
In: Endoxan-Sammelreferat 11:108 (1971)

ZIMMERMANN, G. et al.
Prognose kombiniert zytostatisch-chemotherapeutisch behandelter inoperabler Bronchuskarzinome
Zbl. Chir. 99, 22:690-694 (1974)

ZUBROD, C.G. (zit.n. VAN PUTTEN 1972)
Trends in chemotherapy research
In: Canadian Cancer Conference 8:31
Pergamon Press, Oxford (1969)

LEBENSLAUF

Am 19. September 1950 wurde ich als zweites Kind der Eheleute Alfred und Gretel Lanzendörfer, geborene Hannes, in Altenkirchen/Westerwald geboren. Dort besuchte ich von Ostern 1957 an die Evangelische Volksschule und wechselte Ostern 1961 auf das Staatl. Neusprachliche Gymnasium über. Im Juni 1969 bestand ich dort das Abitur, im Oktober 1969 immatrikulierte ich mich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn für das Studienfach Zahnmedizin. Nach dem Vorphysikum im Sommer 1970 und dem Physikum im Frühjahr 1972 legte ich dort schließlich das Zahnmedizinische Staatsexamen im Februar 1975 ab.